

適正使用ガイド

RMP対象

悪性黒色腫 子宮体癌*1 TMB-High固形癌*2 子宮頸癌*3 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫*4

RMP対象外

非小細胞肺癌*5,6 古典的ホジキンリンパ腫*7 尿路上皮癌*8 MSI-High固形癌*9 腎細胞癌*10,11 頭頸部癌*12,13 食道癌*14
MSI-High結腸・直腸癌*15 トリプルネガティブ乳癌*16,17 子宮頸癌*18 胃癌*19 胆道癌*20 悪性胸膜中皮腫*21 卵巣癌*22

- *1 進行・再発の子宮体癌
- *2 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
- *3 局所進行子宮頸癌
- *4 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
- *5 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- *6 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
- *7 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- *8 根治切除不能な尿路上皮癌
- *9 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
- *10 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- *11 腎細胞癌における術後補助療法

- *12 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- *13 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法
- *14 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- *15 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌
- *16 PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- *17 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- *18 進行又は再発の子宮頸癌
- *19 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- *20 治療切除不能な胆道癌
- *21 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- *22 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ® 点滴静注 100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA®

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

目次

適正使用に関するお願い	4
本資材にデータを掲載している臨床試験	5
投与に際しての注意事項	6
注意を要する有害事象とその対策	9
注意を要する有害事象の発現状況	9
注意を要する有害事象とその対策	10
■ 間質性肺疾患	10
■ 大腸炎・小腸炎・重度の下痢	18
■ 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)	19
■ 神経障害(ギラン・バレー症候群等)	21
■ 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	22
■ 内分泌障害(甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害)	24
■ 1型糖尿病	27
■ 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)	28
■ 脾炎・脾外分泌機能不全	29
■ 筋炎・横紋筋融解症	30
■ 重症筋無力症	31
■ 心筋炎	32
■ 脳炎・髄膜炎・脊髄炎	33
■ 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)	34
■ 重度の胃炎	35
■ ぶどう膜炎	36
■ 血管炎	37
■ 血球貪食症候群	38
■ 結核	39
■ Infusion reaction	40
その他の有害事象	42
■ サルコイドーシス	42
同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症	43
■ 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用	43
■ ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する 重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕	44

臨床試験情報	46
■ 悪性黒色腫	46
■ 非小細胞肺癌	50
■ 古典的ホジキンリンパ腫	57
■ 尿路上皮癌	59
■ MSI-High固形癌、MSI-High結腸・直腸癌、TMB-High固形癌	64
■ 腎細胞癌	68
■ 頭頸部癌	77
■ 食道癌	86
■ トリプルネガティブ乳癌	89
■ 子宮体癌	96
■ 子宮頸癌	103
■ 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫	108
■ 胃癌	110
■ 胆道癌	118
■ 悪性胸膜中皮腫	123
■ 卵巣癌	128
Q&A	132
付録	134
注意を要する有害事象(補足情報)	134
■ 間質性肺疾患	134
■ 大腸炎・小腸炎・重度の下痢	136
■ 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)	137
■ 神経障害(ギラン・バレー症候群等)	138
■ 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	139
■ 内分泌障害(甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害)	141
■ 1型糖尿病	143
■ 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)	145
■ 膵炎・膵外分泌機能不全	146
■ 筋炎・横紋筋融解症	147
■ 重症筋無力症	148
■ 心筋炎	149
■ 脳炎・髄膜炎・脊髄炎	150
■ 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)	151
■ 重度の胃炎	152
■ ぶどう膜炎	153
■ 血管炎	154
■ 血球貪食症候群	155
■ 結核	156
■ Infusion reaction	157
その他の有害事象(補足情報)	158
■ サルコイドーシス	158
同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症(補足情報)	159
■ 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用	159
■ ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する 重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕	159

適正使用に関するお願い

キイトルーダ[®] (本剤) は、PD-1 に対し親和性を示すヒト化モノクローナル抗体です。本剤は活性化 T 細胞上に発現する PD-1 に結合することで PD-1/PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) 経路を阻害し、がん細胞による T 細胞の抑制を解除します。その結果、T 細胞が再度がん抗原を認識し、がん細胞を排除できるようになります。

こうした本剤の作用機序から、従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とは異なる副作用対策が必要となる場合があります。本剤の臨床試験で報告された免疫関連の副作用の多くが管理可能であり、本剤の休薬、副腎皮質ホルモン剤投与及び支持療法等により対処可能でしたが、中には重篤又は死亡に至る例も報告されています。免疫関連の副作用が疑われる場合には、発現した事象ごとに専門医と連携して、適切な検査等により他の原因を除外し、電子添文に記載されている本剤の休薬・中止基準及び本適正使用ガイドの対処法を参考に、適切に管理してください。

本適正使用ガイドは、本剤による治療を安全かつ適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、注意を要する有害事象^{*1}などについて掲載しています。また、付録ではこれらの有害事象について、各種ガイドラインや文献からの補足情報を紹介しています。本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

なお、本剤の有効成分であるペムブロリズマブを含有する「キイジェクト[®] 配合皮下注395mg・同790mg」が2026年9月に承認されました。

「キイトルーダ[®] 点滴静注100mg」と「キイジェクト[®] 配合皮下注395mg・同790mg」の薬剤選択時の取り違えのリスクについてご注意ください。処方又は調剤いただく際には、今一度販売名、投与経路、用法及び用量等をご確認いただきますようお願いいたします。

販売名	キイトルーダ [®] 点滴静注100mg	キイジェクト [®] 配合皮下注395mg・同790mg
包装		

^{*1}：本資料に掲載の各適応症に対する臨床試験での有害事象の発現状況は、P.5の「本資料にデータを掲載している臨床試験」に記載の試験で発現した解析結果に基づく。

本資材にデータを掲載している臨床試験

適正使用に関する
お願い

本資材にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

単独投与時

適応	試験名	評価対象
悪性黒色腫	KEYNOTE-716	術後補助療法
	KEYNOTE-054	術後補助療法
	KEYNOTE-002	根治切除不能
	KEYNOTE-006	根治切除不能
非小細胞肺癌	KEYNOTE-024	化学療法未治療 PD-L1高発現(TPS $\geq$ 50%)
	KEYNOTE-042	化学療法未治療 PD-L1陽性(TPS $\geq$ 1%)
	KEYNOTE-010	化学療法既治療 PD-L1陽性(TPS $\geq$ 1%)
古典的ホジキンリンパ腫	KEYNOTE-204	再発/難治
	KEYNOTE-087	再発/難治
尿路上皮癌	KEYNOTE-052	化学療法未治療
	KEYNOTE-045	化学療法既治療
MSI-High固形癌	KEYNOTE-164 (コホートA)	化学療法既治療 結腸・直腸癌
	KEYNOTE-158 (コホートA~K)	化学療法既治療 結腸・直腸癌以外のMSI-High固形癌
腎細胞癌	KEYNOTE-564	術後補助療法
頭頸部癌	KEYNOTE-048	化学療法未治療
食道癌	KEYNOTE-181	化学療法既治療 CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団
MSI-High結腸・直腸癌	KEYNOTE-177	化学療法未治療
TMB-High固形癌	KEYNOTE-158 (コホートA~J)	化学療法既治療 TMB-High(10mut/Mb以上)を有する固形癌
原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫	KEYNOTE-170	再発/難治
	KEYNOTE-A33	再発/難治

併用投与時

適応	試験名	評価対象	治療薬
非小細胞肺癌	KEYNOTE-671	術前・術後補助療法	術前補助療法期: キイトルーダ®+化学療法(扁平上皮非小細胞肺癌: ゲムシタ ビン+シスプラチン、非扁平上皮非小細胞肺癌: ペメトレキセド ナトリウム水和物+シスプラチン) 術後補助療法期: キイトルーダ®単独
	KEYNOTE-189	化学療法未治療 非扁平上皮癌	キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム水和物+シスプラチン キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム水和物+カルボプラチン
	KEYNOTE-407	化学療法未治療 扁平上皮癌	キイトルーダ®+カルボプラチン+パクリタキセル キイトルーダ®+カルボプラチン+nab-パクリタキセル
尿路上皮癌	KEYNOTE-A39 (EV-302)	化学療法未治療	キイトルーダ®+エンホルツマブ ペドテン
腎細胞癌	KEYNOTE-426	化学療法未治療	キイトルーダ®+アキシチニブ
	KEYNOTE-581 (E7080-307, CLEAR)	化学療法未治療	キイトルーダ®+レンパチニブ
頭頸部癌	KEYNOTE-689	術前・術後補助療法	術前補助療法期: キイトルーダ®単独 術後補助療法期: キイトルーダ®+放射線療法±シスプラチン
	KEYNOTE-048	化学療法未治療	キイトルーダ®+5-FU+シスプラチン キイトルーダ®+5-FU+カルボプラチン
食道癌	KEYNOTE-590	化学療法未治療	キイトルーダ®+シスプラチン+5-FU
トリプルネガティブ乳癌	KEYNOTE-522	術前・術後薬物療法	術前薬物療法期: キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン、 キイトルーダ®+AC又はEC 術後薬物療法期: キイトルーダ®単独
	KEYNOTE-355	化学療法未治療 CPS $\geq$ 10集団	キイトルーダ®+ゲムシタビン+カルボプラチン キイトルーダ®+パクリタキセル キイトルーダ®+nab-パクリタキセル
子宮体癌	KEYNOTE-868 (NRG-GY018)	化学療法未治療	キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン
	KEYNOTE-775 (E7080-309)	化学療法既治療	キイトルーダ®+レンパチニブ
子宮頸癌	KEYNOTE-A18	未治療	キイトルーダ®+シスプラチン+放射線療法(外部照射とその後の小線源治療)
	KEYNOTE-826	化学療法未治療	キイトルーダ®+パクリタキセル+シスプラチン±ペバシズマブ キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン±ペバシズマブ
胃癌	KEYNOTE-859	化学療法未治療 HER2陰性	キイトルーダ®+シスプラチン+5-FU キイトルーダ®+オキサリプラチン+カペシタビン
	KEYNOTE-811	化学療法未治療 HER2陽性	キイトルーダ®+トラスツズマブ+シスプラチン+5-FU キイトルーダ®+トラスツズマブ+オキサリプラチン+カペシタビン
胆道癌	KEYNOTE-966	化学療法未治療	キイトルーダ®+ゲムシタビン+シスプラチン
悪性胸膜中皮腫	KEYNOTE-483	化学療法未治療	キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム+シスプラチン キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム+カルボプラチン
	KEYNOTE-A17	化学療法未治療	キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム+シスプラチン
卵巣癌	KEYNOTE-B96	白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性	キイトルーダ®+パクリタキセル±ペバシズマブ

nab-パクリタキセル: パクリタキセル(アルブミン懸濁型)、AC: ドキソリビン塩酸塩+シクロホスファミド、EC: エピドキシロン塩酸塩+シクロホスファミド
本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

投与に際しての注意事項

キイトルーダ®の使用に際しては、電子添文を十分に理解した上で、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与の可否を判断してください。治療開始に先立ち、インフォームドコンセントを取得してください。

① 対象患者

■ 悪性黒色腫

- 術後補助療法及び根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されています。詳細は、P.5の臨床試験一覧を参照ください。
- 術後補助療法の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

- 単独投与の場合、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1の発現 (TPS) を確認してください。▶ Q&A 1 (P.132参照)
- EGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子の有無を確認してください*1。▶ Q&A 2 (P.132参照)
*1 扁平上皮癌患者では、EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子の有無を確認する検査は臨床試験時に必須とされていませんでした。

■ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

■ 根治切除不能な尿路上皮癌[‡]

- 単独投与及びエンホルツマブ ベドチンとの併用が承認されています。詳細は、P.5の臨床試験一覧を参照ください。
- 化学療法未治療患者へ単独投与する場合には、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない患者を対象とし、他の治療の実施についても慎重に検討してください。

■ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)[‡]

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施し、MSI-Highを確認してください。先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期については、弊社ウェブサイトのキイトルーダ®製品基本Q&Aをご参照ください。[弊社ウェブサイト：<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/info/faq/>]
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、前治療歴について確認してください。▶ Q&A 3 (P.132参照)

■ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

■ 腎細胞癌における術後補助療法

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。▶ 臨床試験情報 (P.73参照)

■ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

- 単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が承認されています。詳細は、P.5の臨床試験一覧を参照ください。
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。▶ Q&A 4 (P.132参照)

▶ 臨床試験情報 (P.84参照)

■ 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。▶ Q&A 4 (P.132参照)
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。▶ 臨床試験情報 (P.82参照)

■ 根治切除不能な進行・再発の食道癌[‡]

- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、単独投与する場合には、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1発現率 (CPS) を確認してください。▶ Q&A 5,6 (P.132参照)

■ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌[§]

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施し、MSI-Highを確認してください。

■ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1発現率 (CPS) を確認してください。▶ Q&A 7 (P.132参照)

■ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

- 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。▶ Q&A 8 (P.132参照)

■ 進行・再発の子宮体癌[§]

▶ 臨床試験情報 (P.100参照)

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)[†]

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてTMB-Highを確認してください。先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期については、弊社ウェブサイトのキイトルーダ®製品基本Q&Aをご参照ください。[弊社ウェブサイト: <https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/info/faq/>]

- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、前治療歴について確認してください。

▶ Q&A 9 (P.133参照)

■ 進行又は再発の子宮頸癌[§]

- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。

▶ Q&A 10 (P.133参照)

■ 局所進行子宮頸癌[§]

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

▶ 臨床試験情報 (P.107参照)

■ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

■ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌[§]

- HER2陰性の患者に投与する場合、電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。
- HER2陽性の患者に投与する場合、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1発現率 (CPS) を確認してください。

▶ Q&A 11 (P.133参照)

▶ 臨床試験情報 (P.115、117参照)

■ 治癒切除不能な胆道癌[§]■ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫[†]

▶ 臨床試験情報 (P.126参照)

■ 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌[†]

- 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

† PD-L1の発現はIHC 22C3(販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」)を用いて測定してください。

‡ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

§ 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

② 投与禁忌の患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	禁忌に該当します。
----------------------	------------------------------	-----------------------------	-----------

③ 留意すべき患者

自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のリスク因子を有する ▶ 付録 (P.134参照)	☐ いいえ	☐ はい	投与前の肺の状態について精査の上、本剤の投与の可否を検討してください。
臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者	☐ いいえ	☐ はい	移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
結核の感染又は既往を有する患者	☐ いいえ	☐ はい	結核を発症するおそれがあります。
妊娠する可能性のある女性	☐ いいえ	☐ はい	投与中及び最終投与後4ヵ月間において、避妊する必要性和適切な避妊法について説明してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	☐ いいえ	☐ はい	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ▶ Q&A 12 (P.133参照)
授乳中の女性	☐ いいえ	☐ はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ▶ Q&A 13 (P.133参照)
小児等	☐ いいえ	☐ はい	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。
高齢者	☐ いいえ	☐ はい	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

④ 臨床試験時に除外されていた全身状態

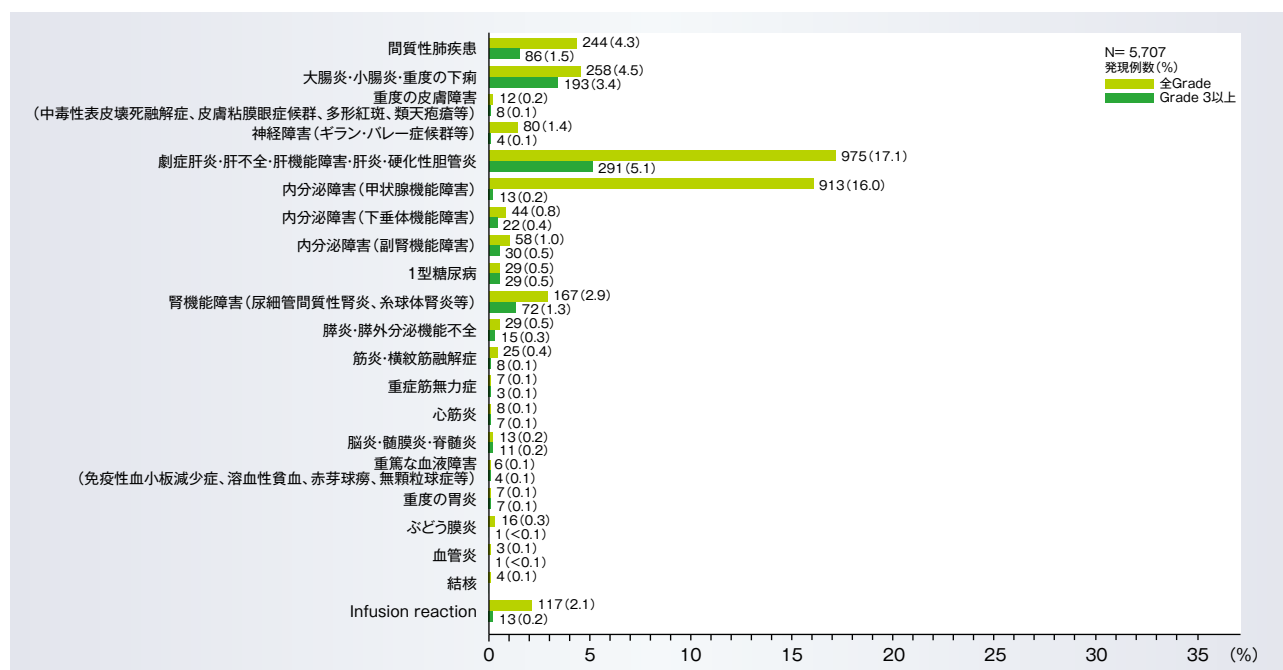
- 多くの臨床試験ではECOG Performance Status (ECOG PS) 0～1を登録基準としており、PS 2以上の患者に対する有効性及び安全性は評価されていません。なお、尿路上皮癌及び化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした試験ではECOG PS 0～2が登録基準でしたが、PS 2の患者数は限られており、有効性及び安全性は十分には検討されていません。
- 根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とした臨床試験では、全身状態の評価にKarnofsky Performance Status (KPS) が用いられ、登録基準は70%以上でした。このため、KPS 70%未満の患者に対する有効性及び安全性は検討されていません（腎細胞癌における術後補助療法の場合はECOG PSを使用）。

注意を要する有害事象とその対策

注意を要する有害事象の発現状況

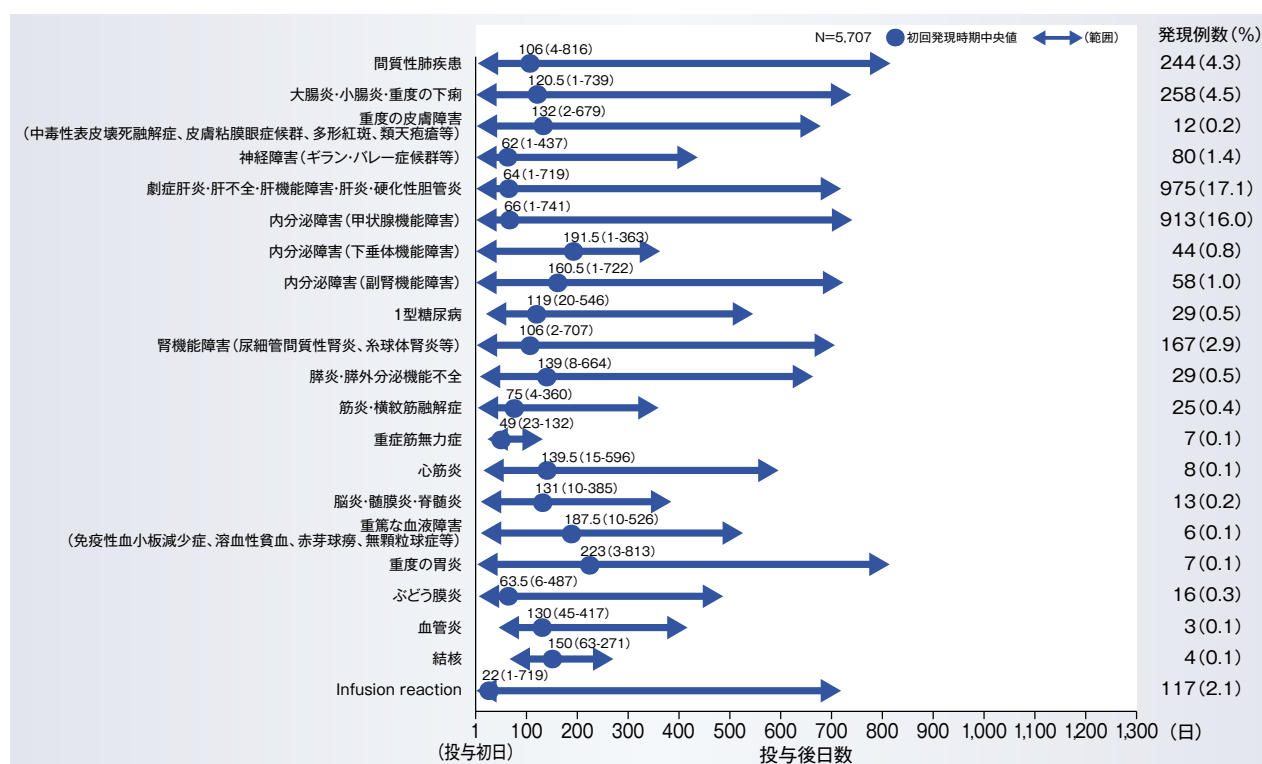
本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔警告〕〔用法及び用量に関連する注意〕〔特定の背景を有する患者に関する注意〕及び〔副作用〕の項参照

発現例数(発現割合)* 単独投与時



*データは、本剤2mg/kgもしくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間もしくは3週間間隔で単独投与した臨床試験で発現した有害事象の併合解析に基づく(本資料掲載の臨床試験はP.5参照)。

発現時期の目安* 単独投与時



*データは、本剤2mg/kgもしくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間もしくは3週間間隔で単独投与した臨床試験で発現した有害事象の併合解析に基づく(本資料掲載の臨床試験はP.5参照)。

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

注意を要する有害事象とその対策

間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれ、死亡例も報告されています。その中には、間質性肺疾患を発症し、本剤を休薬した後、再投与後に間質性肺疾患を再発して、死亡に至った症例があります。
- 呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状があらわれた場合、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合、速やかに呼吸器専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「間質性肺疾患」の発現は5,707例中244例(4.3%)、Grade 3以上は86例(1.5%)でした。

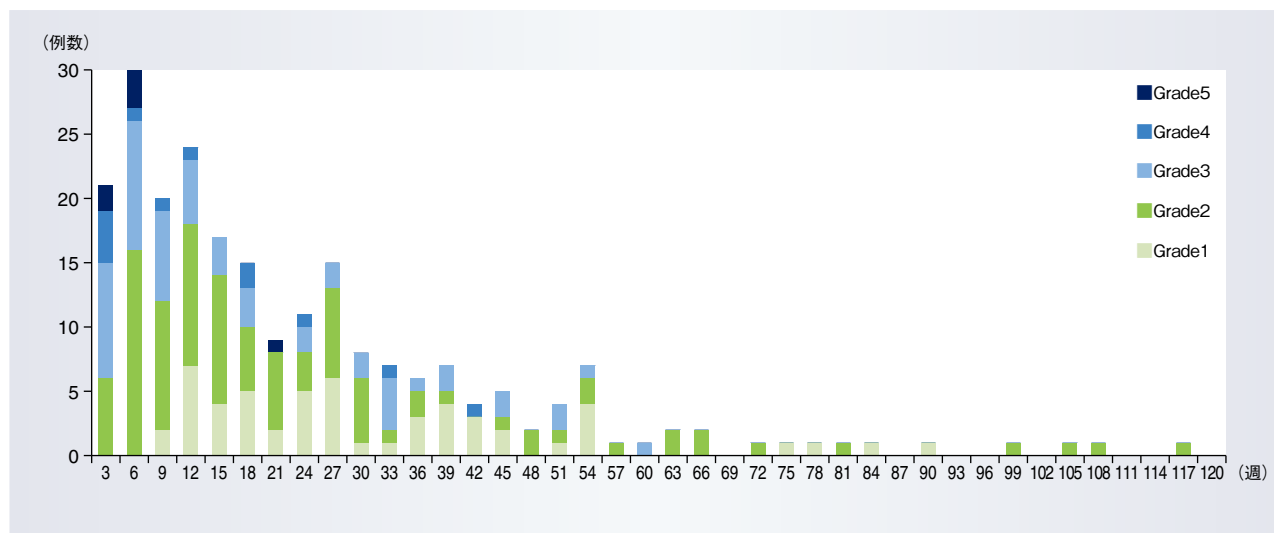
各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

*本資料に掲載の臨床試験はP.5参照

初回発現時期

非小細胞肺癌では他の適応症に比し、間質性肺疾患発現のリスク要因を有することがあるため、グラフを分けて示します。適応症に関わらず、間質性肺疾患の発現について本剤の投与開始初期より注意深く観察してください。

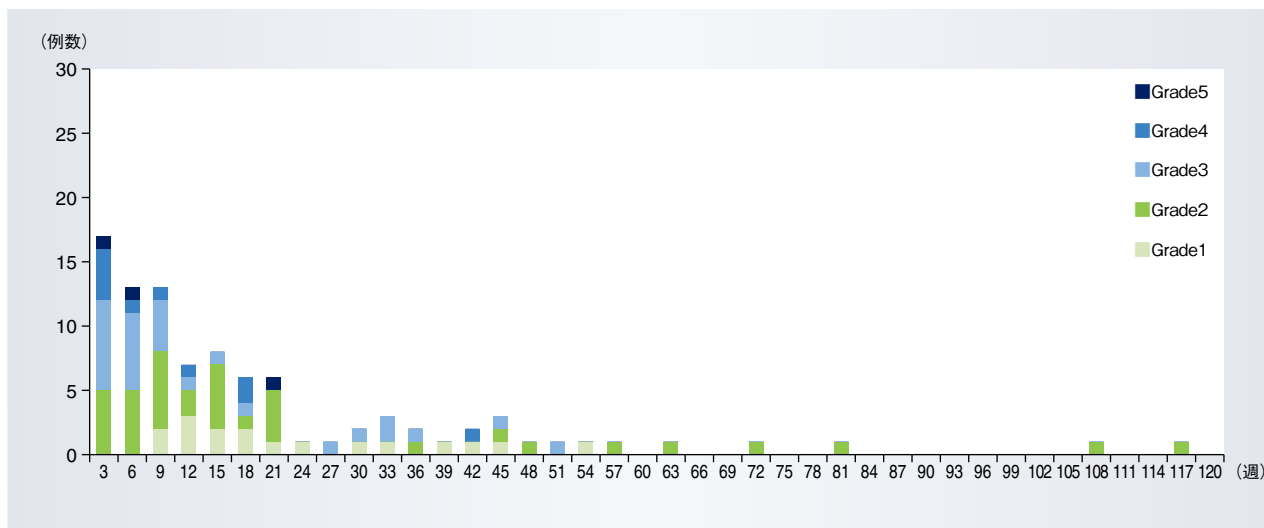
● 全適応症* 単独投与時



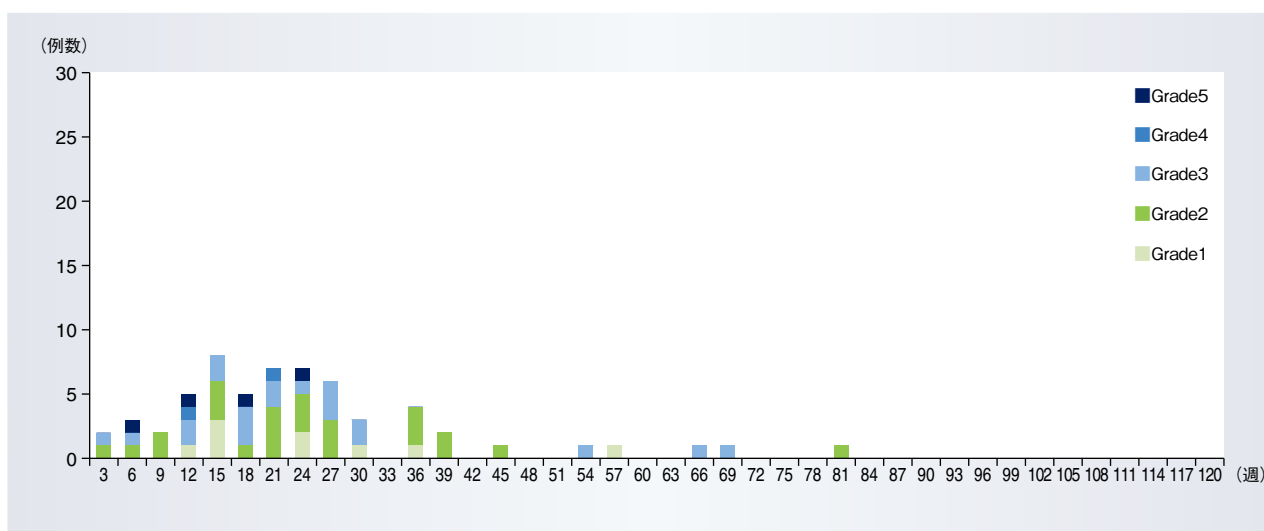
データは、全適応症に対する臨床試験での発現状況(5,559例中228例)に基づく

*内訳はP.12～16を参照

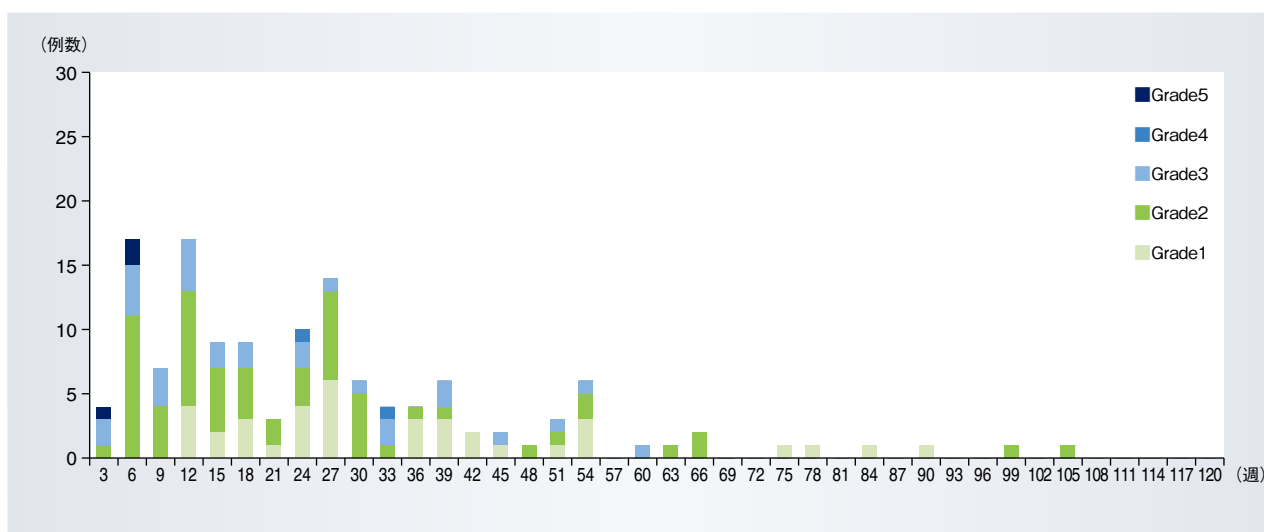
● 非小細胞肺癌 単独投与時



● 非小細胞肺癌 併用投与時



● 非小細胞肺癌以外の適応症 単独投与時



● がん種別の初回発現時期 単独投与時

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
悪性黒色腫 (n=1,904)	All (n=47)	0	8	2	5	3	3	0	3	9	1	2	1	2	2	0	1	3	1	1
	G1 (n=13)				1	1	1		1	4			1		2			1	1	
	G2 (n=23)		6	1	3	1	1		2	4	1	1		1			1	1		
	G3 (n=11)		2	1	1	1	1			1		1		1				1		1
非小細胞 肺癌 (n=1,472)	All (n=94)	17	13	13	7	8	6	6	1	1	2	3	2	1	2	3	1	1	1	6
	G1 (n=17)			2	3	2	2	1	1		1	1		1	1	1			1	
	G2 (n=37)	5	5	6	2	5	1	4					1			1	1			6
	G3 (n=27)	7	6	4	1	1	1			1	1	2	1			1		1		
	G4 (n=10)	4	1	1	1		2								1					
	G5 (n=3)	1	1					1												
古典的ホジ キンリンパ腫 (087試験; n=210)	All (n=6)	0	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2 (n=6)		3				1	1	1											
尿路上皮癌 (n=636)	All (n=28)	2	2	2	1	1	3	1	1	1	2	1	2	1	0	2	0	0	2	4
	G1 (n=7)					1		1		1			1			1			1	1
	G2 (n=10)				1		2				2		1						1	3
	G3 (n=10)	1	2	2			1		1			1		1		1				
	G5 (n=1)	1																		
MSI-High 固形癌 (n=155)	All (n=5)	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=2)						2													
	G2 (n=2)							1			1									
	G3 (n=1)					1														
腎細胞癌 (564試験; n=488)	All (n=11)	0	1	0	2	2	0	0	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=2)												1	1						
	G2 (n=5)		1		1	2					1									
	G3 (n=2)				1				1											
	G4 (n=2)								1			1								
頭頸部癌 (n=300)	All (n=18)	1	1	1	5	0	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2
	G1 (n=8)				1				3	1				2						1
	G2 (n=5)			1	2					1										1
	G3 (n=4)	1			2														1	
	G5 (n=1)		1																	

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
食道癌 (n=85)	All (n=8)	0	2	1	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=1)				1															
	G2 (n=6)		1	1	1	1				2										
	G5 (n=1)		1																	
MSI-High 結腸・直腸癌 (n=153)	All (n=6)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	G1 (n=2)				1														1	
	G2 (n=4)			1		1													1	1
TMB-High 固形癌 (n=105)	All (n=4)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	G1 (n=2)																			2
	G2 (n=1)				1															
	G3 (n=1)										1									
原発性 縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫 (n=60)	All (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2 (n=1)	1																		

表内の数値は3週間毎の合計発現例数を示す(例：初回発現時期3週の数値は1-3週目の合計発現例数を示す)

表内に記載のないGradeの発現例数は0例

● がん種別の初回発現時期 併用投与時

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
非小細胞 肺癌 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)	All (n=24)	1	0	0	1	4	2	2	1	1	2	0	4	1	0	1	0	0	0	4
	G1 (n=4)					1					1		1							1
	G2 (n=11)					2	1	1	1				3	1		1				1
	G3 (n=7)	1			1	1				1	1									2
	G4 (n=1)							1												
	G5 (n=1)						1													
非小細胞 肺癌 (189試験; n=405)	All (n=18)	1	1	0	2	2	2	4	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=2)					1			1											
	G2 (n=5)	1						2	2											
	G3 (n=8)				1	1	2	2	1		1									
	G4 (n=1)				1															
	G5 (n=2)		1						1											

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
非小細胞 肺癌 (407試験; n=278)	All (n=18)	0	2	2	2	2	1	1	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	G1 (n=3)				1	1			1											
	G2 (n=9)		1	2		1		1		3				1						
	G3 (n=5)		1				1			2									1	
	G5 (n=1)				1															
尿路上皮癌 (n=440)	All (n=42)	2	2	4	6	2	10	2	2	1	4	0	2	2	1	1	0	0	0	1
	G1 (n=12)			1			6	1	1		1					1				1
	G2 (n=21)	1	1	3	4		4			1	3		2	2						
	G3 (n=6)	1	1		1	2									1					
	G4 (n=3)				1			1	1											
腎細胞癌 (426試験; n=429)	All (n=12)	0	0	0	0	0	1	0	3	2	0	1	0	1	0	0	0	1	1	2
	G1 (n=3)						1			1										1
	G2 (n=7)								2	1		1		1				1		1
	G3 (n=1)								1											
	G5 (n=1)																		1	
腎細胞癌 (581試験; n=352)	All (n=19)	0	2	0	2	2	3	2	0	3	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0
	G1 (n=7)				1		2						1		1		2			
	G2 (n=6)		1			1	1			2					1					
	G3 (n=4)				1	1		1		1										
	G4 (n=2)		1					1												
頭頸部癌 (689試験; n=361)	All (n=20)	0	4	2	1	0	0	2	2	1	2	3	1	1	0	0	1	0	0	0
	G1 (n=9)		1	1	1					1	1	3	1							
	G2 (n=6)		2	1				2									1			
	G3 (n=3)		1						1					1						
	G4 (n=2)								1		1									
頭頸部癌 (048試験; n=276)	All (n=15)	1	2	1	1	1	0	0	2	0	0	4	0	1	0	0	1	0	0	1
	G1 (n=6)				1				1			1		1			1			1
	G2 (n=5)		1			1			1			2								
	G3 (n=3)	1	1									1								
	G5 (n=1)			1																

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
食道癌 (n=370)	All (n=23)	1	1	1	1	0	2	5	4	3	0	0	2	0	0	0	1	0	0	2
	G1 (n=4)							2		1										1
	G2 (n=10)			1	1		1	2	1	1			1				1			1
	G3 (n=7)	1	1				1	1	2	1										
	G5 (n=2)								1				1							
トリプル ネガティブ 乳癌 (522試験 術前・術後 薬物療法; n=783)	All (n=17)	0	3	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	5
	G1 (n=3)		1				2													
	G2 (n=7)		2			1				1								1		2
	G3 (n=6)				1				1								1			3
	G5 (n=1)							1												
トリプル ネガティブ 乳癌 (355試験; n=219)	All (n=3)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=1)									1										
	G2 (n=2)			1			1													
子宮体癌 (868試験; n=382)	All (n=4)	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	G1 (n=1)						1													
	G2 (n=1)							1												
	G3 (n=2)		1														1			
子宮体癌 (775試験; n=406)	All (n=5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
	G2 (n=2)												1							1
	G3 (n=3)											1	1		1					
子宮頸癌 (A18試験; n=528)	All (n=10)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	7
	G2 (n=8)														2					6
	G3 (n=1)																			1
	G4 (n=1)					1														
子宮頸癌 (826試験; n=307)	All (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
	G1 (n=2)																			2
	G2 (n=3)											1								2
	G3 (n=1)									1										

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
胃癌 (859試験; n=785)	All (n=25)	1	1	4	3	1	1	2	1	2	0	0	3	2	0	0	1	0	0	3
	G1 (n=12)	1	1	1		1	1	2		1			1							3
	G2 (n=5)			1	1								1	1			1			
	G3 (n=6)			2	1				1	1				1						
	G4 (n=1)				1															
	G5 (n=1)												1							
胃癌 (811試験; n=350)	All (n=22)	0	2	1	2	2	1	3	3	2	1	0	2	1	0	1	0	0	0	1
	G1 (n=5)		2					1					1			1				
	G2 (n=11)			1	1			2	2	1	1		1	1						1
	G3 (n=3)					1	1			1										
	G4 (n=1)				1															
	G5 (n=2)					1			1											
胆道癌 (n=529)	All (n=26)	0	2	1	1	1	1	1	0	4	0	3	1	5	3	0	0	0	0	3
	G1 (n=8)		1		1		1	1		2		1								1
	G2 (n=13)			1		1				2		1		4	3					1
	G3 (n=4)		1									1		1						1
	G5 (n=1)												1							
悪性胸膜 中皮腫 (n=260)	All (n=17)	0	0	0	3	3	1	1	1	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0	2
	G1 (n=4)				1			1					1	1						
	G2 (n=10)				2		1		1	1		2	1							2
	G3 (n=3)					3														
卵巣癌 (n=320)	All (n=15)	0	0	4	2	1	5	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=1)							1												
	G2 (n=12)			2	2	1	5				2									
	G3 (n=1)			1																
	G5 (n=1)			1																

表内の数値は3週間毎の合計発現例数を示す(例: 初回発現時期3週の数値は1-3週目の合計発現例数を示す)
表内に記載のないGradeの発現例数は0例

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・呼吸器専門医に相談する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。	
Grade 3~4	・入院治療を行う。 ・呼吸器専門医に相談する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。重度又は生命を脅かす場合、副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、その後ステロイドを経口投与する。	・徴候及び症状を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.134~135をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
 - ・薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・間質性肺疾患が疑われた場合の一般的注意
 - ・Grade 1の対処法
 - ・副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
 - ・重症例の対処法
 - ・副腎皮質ホルモン剤の減量時の注意点
 - ・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
 - ・再投与の留意事項

免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

- 下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱などの症状及び徴候を注意深く観察してください。
- 腸炎が悪化し穿孔やイレウスに至る例も報告されており、腸炎が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「大腸炎・小腸炎・重度の下痢」の発現は5,707例中258例（4.5%）、Grade 3以上は193例（3.4%）でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項（P.46～130）をご参照ください。

小腸炎、穿孔、イレウスについては、国内製造販売後[医薬品リスク管理計画（RMP）の作成又は改訂を評価した2019年2月26日時点]において、本剤との因果関係を否定されない小腸炎が2例（重篤：2例）、腸炎から穿孔に至った症例が4例（重篤：4例）及び腸炎からイレウスに至った症例が1例（重篤：1例）報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2～4	- 消化器専門医への相談を検討する。 - 副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	- 腸炎の徴候や症状（下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱を伴うか否かなど）及び腸穿孔の徴候や症状（腹膜炎の徴候及び腸閉塞）を注意深く観察する。 - Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.136をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎・小腸炎・重度の下痢については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群 : SJS)、多形紅斑、類天疱瘡などの重度の皮膚障害があらわれることがあります。
- 水疱を伴う広範囲の皮膚症状、粘膜症状などから重度の皮膚障害が疑われる場合、速やかに皮膚科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

発現例数 (発現割合)

単独投与の臨床試験における「重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)」の発現は5,707例中12例 (0.2%)、Grade 3以上は8例 (0.1%) でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項 (P.46～130) をご参照ください。

海外の製造販売後 [自発報告、医薬品リスク管理計画 (RMP) の作成又は改訂を評価した2016年2月29日時点] において、本剤との因果関係を否定されない類天疱瘡が3例 (重篤 : 3例) 報告されています。

中毒性表皮壊死融解症については、国内の製造販売後 [医薬品リスク管理計画 (RMP) の作成又は改訂を評価した2020年1月31日時点] において、16例 (重篤 : 16例) 報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	• Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

SJS, TEN の場合は中止 (臨床試験プロトコールからの参考情報)。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

脾外分泌機能不全
脾炎・

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	経口抗ヒスタミン剤と併せて外用剤(局所副腎皮質ホルモン剤など)での対症療法を行う。また、副腎皮質ホルモン剤の経口投与を検討する。	症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3~4	- 皮膚科専門医への相談を検討する。 - 副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。	- 症状の推移を注意深く観察する。 - Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.137をご参照ください。

▶ 臨床症状

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 重篤又は副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による重度の皮膚障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

神経障害(ギラン・バレー症候群等)

- ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチーなどの神経障害があらわれることがあります。
- 四肢麻痺などの神経障害が発現した場合には速やかに神経内科専門医と連携し、神経学的所見の変化を注意深く観察してください。呼吸筋麻痺などの運動神経障害があらわれた場合には、適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

単独投与の臨床試験における「神経障害(ギラン・バレー症候群等)」の発現は5,707例中80例(1.4%)、Grade 3以上は4例(0.1%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

海外の製造販売後[自発報告、医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2016年2月29日時点]において、本剤との因果関係を否定されない末梢性ニューロパチーが2例(重篤:0例)、ギラン・バレー症候群が1例(重篤:1例)、末梢性運動ニューロパチーが1例(重篤:0例)、多発ニューロパチーが1例(重篤:0例)及び脱髄性多発ニューロパチーが1例(重篤:1例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	- Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 - Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	- 神経内科専門医への相談を検討する。 - 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量:プレドニゾン換算1~2mg/kg)。	- 症状の推移を注意深く観察する。 - Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.138をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
 - ・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による神経障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

- 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎などがあらわれることがあります。早期発見のため、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの肝機能検査値を定期的 (特にアキシチニブとの併用投与時は頻回) に確認してください。
- 肝障害などが疑われる場合には、適宜、消化器専門医又は肝臓専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数 (発現割合)

単独投与の臨床試験における「劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現は5,707例中975例 (17.1%)*、Grade 3以上は291例 (5.1%)*でした。

各臨床試験**における発現状況は臨床試験情報の項 (P.46~130) をご参照ください。

劇症肝炎及び肝不全については、国内製造販売後 [医薬品リスク管理計画 (RMP) の作成又は改訂を評価した2021年1月13日時点] において、関連事象も含めて26例 (重篤: 26例)、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が6例 (重篤: 6例) 報告されています。

硬化性胆管炎については、国内製造販売後 [医薬品リスク管理計画 (RMP) の作成又は改訂を評価した2018年3月5日時点] において、関連事象も含めて7例 (重篤: 7例) 報告されています。

* AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇などの肝機能検査値異常を含む
** 本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ® の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
肝機能障害	・ AST 若しくは ALT が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 ・ 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・ AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・ 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから50% 以上の増加が1週間以上持続する場合 ・ 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	- 消化器専門医又は肝臓専門医への相談を検討する。 - 副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾロン換算0.5~1mg/kg)。	ベースライン値に回復するまで、肝機能検査を頻回に実施する。
Grade 3~4	- 消化器専門医又は肝臓専門医への相談を検討する。 - 副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。	Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

アキシチニブ又はレンパチニブ併用時には、P.75~76も参考にしてください。

胆道癌患者を対象としたKEYNOTE-966試験では、肝臓関連事象の管理ガイダンスが別途規定されていました(詳細はP.121~122)。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.139~140をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 免疫チェックポイント阻害薬による胆管炎の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

内分泌障害(甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害)

● 甲状腺機能障害

- 内分泌機能検査(TSH、FT₄など)を定期的実施し、症状を注意深く観察してください。
- 甲状腺機能障害が疑われる場合、適宜、甲状腺専門医又は内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

単独投与の臨床試験における「内分泌障害(甲状腺機能障害)」の発現は5,707例中913例(16.0%)、Grade 3以上は13例(0.2%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

<甲状腺中毒症>

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	- 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 - 必要に応じてβ遮断薬を投与する。	甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

<甲状腺機能低下症>

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	- 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 - 甲状腺ホルモン剤による治療を実施する。	甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.141～142をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・ホルモン補充療法実施時の注意点

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害(甲状腺機能障害)については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

● 下垂体機能障害

- 下垂体機能障害(下垂体炎及び下垂体機能低下症を含む)の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査(コルチゾールやACTHなど)を定期的の実施してください。
- 下垂体機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

単独投与の臨床試験における「内分泌障害(下垂体機能障害)」の発現は5,707例中44例(0.8%)、Grade 3以上は22例(0.4%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46~130)をご参照ください。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	- 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 - 適切なホルモン補充療法(ヒドロコルチゾンなど)を行う。 - 必要に応じて薬理量の副腎皮質ホルモン剤を投与する。	下垂体炎(下垂体機能低下症及び副腎機能低下症を含む)の徴候及び症状を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.141~142をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・ホルモン補充療法実施時の注意点
 - ・薬理量のステロイドの投与について

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害(下垂体機能障害)については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

● 副腎機能障害

- 副腎機能障害の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査（コルチゾールやACTHなど）を定期的実施してください。
- 副腎機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。感染や外傷などのストレスを契機として副腎クリーゼを発症し、ショックや意識障害を起こす可能性もあり、十分注意してください。

「発現例数（発現割合）」

単独投与の臨床試験における「内分泌障害（副腎機能障害）」の発現は5,707例中58例（1.0%）、Grade 3以上は30例（0.5%）でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項（P.46～130）をご参照ください。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

「対処法」

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	• Grade 2以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） • Grade 3以上の甲状腺機能障害 • Grade 3以上の高血糖 • 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2～4	• 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 • 適切なホルモン補充療法（ヒドロコルチゾンなど）を行う。	• 副腎機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.141～142をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ホルモン補充療法実施時の注意点

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害（副腎機能障害）については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

1型糖尿病

- 検査値（血糖値、尿糖など）及び症状（口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など）を注意深く観察してください。
- 1型糖尿病の発症が疑われる場合、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、適切な処置を行ってください。（付録P.144参照）
- 劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で急激に悪化する場合があります、重篤なケトアシドーシスに陥り、致死性となる可能性がありますので、発症後直ちに治療を開始してください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「1型糖尿病」の発現は5,707例中29例（0.5%）、Grade 3以上は29例（0.5%）でした。各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項（P.46～130）をご参照ください。

劇症1型糖尿病については、002、006、010、024、087及び045試験以外の国内外の臨床試験及び国内外の製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2017年8月15日時点]において、13例（重篤：13例）報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
1型糖尿病（新規発症）	- 糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医へ相談する。 - インスリン補充療法を検討する。	血糖値の推移や症状の発現を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.143～144をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
 - ・劇症1型糖尿病診断基準
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・血糖値の異常（空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上）や高血糖症状が認められた場合の一般的注意
 - ・免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法
 - ・糖尿病ケトアシドーシスの初期治療

免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

脾炎・
脾外分泌機能不全

腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

- 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎などの腎機能障害があらわれることがありますので、血清クレアチニンなどの腎機能検査値を定期的に確認してください。
- 腎不全への移行例や透析に至った例も報告されており、腎機能障害が疑われる場合、適宜、腎臓専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

単独投与の臨床試験における「腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)」の発現は5,707例中167例(2.9%)、Grade 3以上は72例(1.3%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46~130)をご参照ください。

糸球体腎炎については、国内製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2020年2月25日時点]において、17例(重篤:17例)、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が2例(重篤:2例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・腎臓専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量:プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。	・腎機能の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.145をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による腎機能障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

膵炎・膵外分泌機能不全

- 腹痛、背部痛、脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感などの症状を注意深く観察してください。
- 膵炎や膵外分泌機能不全が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「膵炎・膵外分泌機能不全」の発現は5,707例中29例(0.5%)、Grade 3以上は15例(0.3%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

海外の製造販売後[自発報告、医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2024年1月31日時点]において、本剤との因果関係を否定されない膵外分泌機能不全が関連事象も含めて6例(重篤：6例)報告されています。なお、膵炎の先行が明らかではない膵外分泌機能不全が含まれていました。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	- Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 - Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2～4	- 消化器専門医への相談を検討する。 - 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量：プレドニゾン換算1～2mg/kg)。	- 検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。 - Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.146をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
 - ・一般的な膵外分泌機能不全の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による膵炎・膵外分泌機能不全については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1
型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全

筋炎・横紋筋融解症

- 筋力低下や筋肉痛などの症状及びCK (CPK)などの検査値を注意深く観察してください。
- 筋炎・横紋筋融解症が疑われる場合、速やかに神経内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

単独投与の臨床試験における「筋炎・横紋筋融解症」の発現は5,707例中25例(0.4%)、Grade 3以上は8例(0.1%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

海外の製造販売後[自発報告、医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2016年2月29日時点]において、本剤との因果関係を否定されない筋炎が3例(重篤:0例)、横紋筋融解症が3例(重篤:3例)及びミオパチーが1例(重篤:1例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	- Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 - Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・ 神経内科専門医への相談を検討する。 ・ 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾン換算1~2mg/kg)。	・ 症状の推移を注意深く観察する。 ・ Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.147をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による筋炎・横紋筋融解症については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

重症筋無力症

- 眼瞼下垂、複視、筋力低下、嚥下障害、呼吸困難などの異常が認められる場合、重症筋無力症を疑い、速やかに神経内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。呼吸困難が急速に進行し、挿管が必要になる場合があります、十分注意してください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「重症筋無力症」の発現は5,707例中7例(0.1%)、Grade 3以上は3例(0.1%)でした。各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

海外の製造販売後[自発報告、医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2016年2月29日時点]において、本剤との因果関係を否定されない重症筋無力症が5例(重篤：5例)、筋無力症候群1例(重篤：1例)及び重症筋無力症クリーゼが1例(重篤：1例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	• Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	• 神経内科専門医への相談を検討する。 • 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量：プレドニゾン換算1～2mg/kg)*。	• 症状の推移を注意深く観察する。 • Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上かけて漸減する。

※副腎皮質ホルモン剤による初期増悪に注意すること。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.148をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - 抗コリンエステラーゼ剤の投与について
 - 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
 - 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・
髄膜炎・
脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食
症候群

結核

心筋炎

- 息切れ・呼吸困難、倦怠感、CK上昇、心電図異常、心筋トロポニン上昇などから心筋炎が疑われる場合、速やかに循環器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- 無症候で経過する症例から死に至る症例（致死的不整脈、進行性のポンプ失調、心不全状態）まで幅広い臨床像を呈します。心筋炎の致死率は高いため、急速に状態が変化する場合には、緊急措置を行ってください。
- 可能な限りベースラインの心機能（心電図、心筋トロポニンなど）を確認してください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「心筋炎」の発現は5,707例中8例（0.1%）、Grade 3以上は7例（0.1%）でした。各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項（P.46～130）をご参照ください。

002、006、010、024、087及び045試験以外の海外臨床試験及び海外製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2016年12月8日時点]において、心筋炎が19例（重篤：17例、非重篤：2例）及び自己免疫性心筋炎が1例（重篤：1例）報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・ 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 1～4	・ 循環器専門医への相談を検討する。 ・ 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾン換算1～2mg/kg）。	・ 検査値及び症状の推移を注意深く観察する。 ・ Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.149をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・ ステロイドパルス療法について
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

- 頭痛、発熱、意識変容、髄膜刺激徴候、筋力低下、尿閉、感覚障害などの発現について、投与早期より注意深く観察してください。多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害も報告されていますので、上記に加え、視力障害、視野障害の発現にも注意してください。
- 脳炎・髄膜炎・脊髄炎並びに多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害が疑われる場合には、神経内科専門医と連携し、速やかにMRI検査の実施などを検討してください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「脳炎・髄膜炎・脊髄炎」の発現は5,707例中13例(0.2%)、Grade 3以上は11例(0.2%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

海外の製造販売後[自発報告、医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2016年2月29日時点]において、本剤との因果関係を否定されない硬膜炎1例(重篤：1例)及び無菌性髄膜炎が1例(重篤：1例)報告されています。国内及び海外の製造販売後[自発報告、医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2023年9月25日時点]において、本剤との因果関係を否定されない脊髄炎が関連事象も含めて12例(重篤：12例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	• Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2～4	• 神経内科専門医への相談を検討する。 • 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量：プレドニゾン換算1～2mg/kg)。	• 症状の推移を注意深く観察する。 • Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.150をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による脳炎・髄膜炎・脊髄炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食
症候群

結核

重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

- 免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等の重篤な血液障害があらわれることがあります。
- 出血、貧血、発熱などの症状や血液検査から重篤な血液障害が疑われる場合、速やかに血液内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

単独投与の臨床試験における「重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)」の発現は5,707例中6例(0.1%)、Grade 3以上は4例(0.1%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46~130)をご参照ください。

002、006、010、024、087、045、158、164、054、042、189、407、426及び048試験以外の海外臨床試験及び国内外の製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2017年8月31日時点]において、免疫性血小板減少症が17例(重篤:16例、非重篤:1例)、溶血性貧血が12例(重篤:12例)、自己免疫性溶血性貧血が9例(重篤:9例)、温式溶血性貧血が2例(重篤:2例)及び赤芽球癆が7例(重篤:7例)報告されています。

無顆粒球症については、国内製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2018年10月23日時点]において、関連事象も含めて7例(重篤:7例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・ 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・ 血液内科専門医への相談を検討する。 ・ 副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: プレドニゾン換算1~2mg/kg)。	・ 検査値 ^{※1} や症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3~4	・ 血液内科専門医への相談を検討する。 ・ 副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量: メチルプレドニゾン125mgの静脈内投与又はプレドニゾン換算1~2mg/kg)。	・ 臨床所見の回復が認められた場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

※1: 赤芽球癆については、治療経過のフォローに網赤血球数を指標とする。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.151をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
 - ・ 無顆粒球症の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による重篤な血液障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

重度の胃炎

- 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがあります。
- 悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振などの症状及び検査所見から免疫反応に起因する胃炎が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「重度の胃炎」の発現は5,707例中7例(0.1%)、Grade 3以上は7例(0.1%)でした。各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

国内製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2022年2月14日時点]において、重篤な胃炎が関連事象も含めて21例(Grade 3以上：9例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	• Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2～4	• 消化器専門医への相談を検討する。 • 重症度により副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。	• 症状の推移を注意深く観察する。 • Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.152をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - 免疫反応に起因する胃炎の対処法
 - 重度の胃炎に対する対処法
 - 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による重度の胃炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・
脊髄炎・
髄膜炎・
膜脳炎

重篤な
血液障害

重度の
胃炎

ぶどう
膜炎

血管炎

血球
食
症候群

結
核

ぶどう膜炎

- 視力低下、充血などの眼の異常を定期的に確認してください。
- ぶどう膜炎が疑われる場合、速やかに眼科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「ぶどう膜炎」の発現は5,707例中16例(0.3%)、Grade 3以上は1例(<0.1%)でした。各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

国内製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2022年9月25日時点]において、ぶどう膜炎が関連事象も含めて76例(Grade 3以上：12例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	• Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	• 眼科専門医に相談する。 • 局所副腎皮質ホルモン剤治療を行う。	• 視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 3～4	• 眼科専門医に相談する。 • 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量：プレドニゾン換算1～2mg/kg)。	• 視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。 • Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.153をご参照ください。

▶ 臨床症状

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤の投与について
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬によるぶどう膜炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

血管炎

- 大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、IgA血管炎を含む]など様々な血管炎があらわれることがあります。
- 発熱、倦怠感、体重減少などの非特異的な全身症状に加え、障害された血管により、臓器特異的な様々な症状があらわれますので、症状を注意深く観察してください。
- 血管炎が疑われる場合、速やかに膠原病・リウマチ内科専門医又は症状に応じた専門医(循環器専門医、眼科専門医、皮膚科専門医、腎臓専門医等)と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数(発現割合)

国内製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2024年12月17日時点]において、本剤との因果関係を否定されない血管炎が関連事象も含めて10例(重篤：10例)報告されています。

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	● Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ● Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ● 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ● 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	● 膠原病・リウマチ内科専門医又は症状に応じた専門医(循環器専門医、眼科専門医、皮膚科専門医、腎臓専門医等)への相談を検討する。 ● 重症度により副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。	● 症状の推移を注意深く観察する。 ● Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.154をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法の補足
 - 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による血管炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・
髄膜炎・
髄膜炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食
症候群

結核

血球貪食症候群

- 発熱、血球減少、肝機能障害などから血球貪食症候群が疑われる場合、速やかに血液内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

国内製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2018年10月23日時点]において、血球貪食症候群が9例(重篤：9例)報告されています。

本剤の処置

- 異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.155をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法
 - ・ 血球貪食症候群に対する一般的な対処法
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

結核

- 咳嗽、喀痰、血痰、発熱、易疲労感などの症状及び徴候を注意深く観察してください。
- 結核が疑われる場合、速やかに呼吸器専門医、放射線診断専門医、感染症専門医などと連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「結核」の発現は5,707例中4例(0.1%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

海外[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2019年3月25日時点]において、結核が関連事象も含めて12例(重篤：12例)報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

本剤の処置

- 異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.156をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見
- ▶ ガイドライン等による対処法
 - ・結核に対する一般的な対処法

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・
脊髄炎・
髄膜炎・
脳膜炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion reaction

- 悪心・嘔吐、そう痒感、蕁麻疹、呼吸困難、意識障害などがあらわれることがあります。
- 重度の場合は、本剤の投与を中止してください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験における「Infusion reaction」の発現は5,707例中117例(2.1%)、Grade 3以上は13例(0.2%)でした。

各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46～130)をご参照ください。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

対処法

- キイトルーダ®の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・ 静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬などで適切に処置する。 ・ 次サイクル以降の投与時の前投薬： 症状が投与中断後1時間以内に回復しなかった場合、次サイクル投与時は前投薬*1を行う。	・ 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 3～4	・ エピネフリン*2、静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬、酸素吸入、昇圧薬、副腎皮質ホルモン剤などで適切に処置する。 ・ 入院治療を行う。	・ 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。

*1：本剤投与前1.5時間(±30分)に以下の薬剤で前投薬を行う。
・ ジフェンヒドラミン塩酸塩*1 50mg 経口投与(又は同等の抗ヒスタミン薬)
・ アセトアミノフェン*2 500～1,000mg 経口投与(又は同等の解熱剤)

*2：アナフィラキシーの場合は、直ちにエピネフリンを投与する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.157をご参照ください。

▶ 臨床症状

*1 ジフェンヒドラミン塩酸塩の主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹、皮膚炎)、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒

*2 アセトアミノフェンの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

1. 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛
2. 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)の解熱・鎮痛
3. 小児科領域における解熱・鎮痛

Infusion reaction

サルコイドーシス

臓器移植歴（造血幹細胞
移植歴を含む）
のある患者への使用

投与後の同種造血幹細胞
移植に関連する重度合併症
の発現リスクの増加

その他の有害事象

サルコイドーシス

- キイトルーダ[®]の国内外の臨床試験及び市販後においてサルコイドーシスの発現が認められています。
- サルコイドーシスに特徴的な臨床症状・検査所見が認められた場合は、画像診断や生検などの精密検査を実施し、原疾患の増悪等との鑑別を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与の臨床試験*における「サルコイドーシス」の発現は5,707例中18例(0.3%)でした。

*本資材掲載の臨床試験はP.5参照

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.158をご参照ください。

- ▶ 臨床症状・検査所見

同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症

臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

- 同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem-cell transplantation; Allo-SCT) 歴のある患者への本剤投与後に、移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) などの重篤な合併症が報告されています。
- Allo-SCT 歴のある患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与してください。

発現例数（発現割合）

国内及び海外の製造販売後[医薬品リスク管理計画(RMP)の作成又は改訂を評価した2023年2月17日時点]において、Allo-SCT施行後に本剤が投与されたホジキンリンパ腫患者11例*に重篤なGVHDが発現し、うち1例の転帰は死亡であったと報告されています。11例のうち、国内症例が3例、海外症例が8例でした。

*医学的に確認された重篤GVHD

国内症例3例の概要は以下の通りでした。

年齢、性別	事象名	発現時期 (本剤投与開始から)	GVHDの 転帰	移植時期 (本剤投与開始から)
30歳代、女性	慢性移植片対宿主病	344日目	軽快	1年前
30歳代、女性	皮膚移植片対宿主病	207日目	未回復	5年2ヵ月前
30歳代、男性	免疫介在性肝障害	29日目	回復	3年2ヵ月前 2年2ヵ月前

海外症例8例についての情報は限られており、得られている情報からの概要は以下の通りでした。

年齢は20歳代 2例、30歳代 3例、本剤投与開始からのGVHD発現時期は1週間以内及び1週間が各1例、5週間が4例、転帰は回復 1例、軽快 1例、未回復 2例、死亡 1例でした。Allo-SCT施行から本剤投与までの期間についての情報は全例で得られておらず不明でした。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.159をご参照ください。

▶ 関連するガイドライン等の知見

ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する 重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍）

- 本剤投与後に同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem-cell transplantation ; Allo-SCT) を受けた患者で、死亡例の報告を含む、重度の移植片対宿主病 (graft versus host disease ; GVHD) 及び肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease ; VOD) が報告されています。
- 現時点において、本剤の治療歴と Allo-SCT 後の重度合併症との関連は不明です。

発現例数（発現割合）

- 古典的ホジキンリンパ腫を対象とした海外臨床試験 (013試験) 及び国際共同臨床試験 (087試験) において、本剤投与終了後に Allo-SCT を受けた23例のうち、6例 (26.1%) に急性 GVHD が発現し、1例が死亡しました。さらに Allo-SCT を受けたこれら23例のうち、2例 (8.7%、1例は急性 GVHD との重複発現) に VOD が発現し、1例 (非重複例) が死亡しました。GVHD 又は VOD を発現した全7例中5例で、本剤による治療後 (Allo-SCT 前) に多種の化学療法剤が投与されていました。
- 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象とした海外臨床試験 (170試験) 及び国内臨床試験 (A33試験) において、本剤投与終了後に Allo-SCT を受けた患者は170試験で2例、A33試験では1例でした。170試験の2例のうち1例に急性 GVHD 及び慢性 GVHD、A33試験の1例に急性 GVHD が発現しました。GVHD を発現した2例は、いずれも疾患進行により死亡しました。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録の P.159 をご参照ください。

- ▶ 関連するガイドライン等の知見

Infusion reaction

サルコイドーシス

臓器移植歴（造血幹細胞
移植歴を含む）
のある患者への使用

投与後の同種造血幹細胞
移植に関連する重度合併症
の発現リスクの増加

臨床試験情報

悪性黒色腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)			国際共同臨床試験 (054試験; n=509)			海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	10(2.1)	1(0.2)	169 [25 - 365]	17(3.3)	4(0.8)	112 [24 - 348]	20(2.2)	8(0.9)	169.5 [29 - 419]
免疫性肺疾患	2(0.4)	0	—	0	0	—	0	0	—
間質性肺疾患	0	0		1(0.2)	1(0.2)		2(0.2)	1(0.1)	
肺臓炎	8(1.7)	1(0.2)		16(3.1)	3(0.6)		18(2.0)	7(0.8)	
大腸炎・小腸炎・重度 の下痢	27(5.6)	16(3.3)	117 [2 - 377]	29(5.7)	19(3.7)	179 [28 - 416]	50(5.5)	42(4.6)	114.5 [1 - 494]
自己免疫性大腸炎	2(0.4)	2(0.4)	—	2(0.4)	1(0.2)	—	1(0.1)	0	—
大腸炎	14(2.9)	5(1.0)		13(2.6)	6(1.2)		23(2.5)	16(1.8)	
顕微鏡的大腸炎	0	0		2(0.4)	1(0.2)		1(0.1)	0	
重度の下痢*	8(1.7)	8(1.7)		6(1.2)	6(1.2)		19(2.1)	19(2.1)	
小腸炎	1(0.2)	0		1(0.2)	1(0.2)		1(0.1)	0	
イレウス	0	0		1(0.2)	1(0.2)		4(0.4)	3(0.3)	
免疫性腸炎	2(0.4)	1(0.2)		3(0.6)	2(0.4)		0	0	
腸閉塞	0	0		0	0		3(0.3)	3(0.3)	
大腸穿孔	0	0		1(0.2)	1(0.2)		1(0.1)	1(0.1)	
小腸閉塞	0	0		0	0		2(0.2)	1(0.1)	
小腸穿孔	0	0		1(0.2)	0		1(0.1)	1(0.1)	
重度の皮膚障害※1	1(0.2)	0	2 [2 - 2]	0	0	—	3(0.3)	3(0.3)	8 [4 - 360]
多形紅斑	1(0.2)	0	—	0	0	—	0	0	—
類天疱瘡	0	0		0	0		2(0.2)	2(0.2)	
スティーヴンス・ジョ ンソン症候群	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
神経障害※2	5(1.0)	0	62 [2 - 93]	0	0	—	18(2.0)	1(0.1)	58 [2 - 437]
軸索型ニューロパ チー	0	0	—	0	0	—	1(0.1)	0	—
ギラン・バレー症候 群	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
末梢性ニューロパ チー	5(1.0)	0		0	0		16(1.8)	0	
劇症肝炎・肝不全・肝 機能障害・肝炎・硬化 性胆管炎	87(18.0)	18(3.7)	104 [8 - 462]	71(13.9)	13(2.6)	108 [20 - 363]	161(17.7)	49(5.4)	48 [1 - 512]
肝機能障害**	87(18.0)	18(3.7)	—	71(13.9)	13(2.6)	—	161(17.7)	49(5.4)	—
自己免疫性肝炎	8(1.7)	7(1.4)		3(0.6)	3(0.6)		6(0.7)	5(0.5)	
薬物性肝障害	0	0		0	0		2(0.2)	2(0.2)	
肝炎	3(0.6)	2(0.4)		6(1.2)	4(0.8)		4(0.4)	4(0.4)	
肝不全	0	0		0	0		2(0.2)	2(0.2)	

	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)			国際共同臨床試験 (054試験; n=509)			海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)		
	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
内分泌障害(甲状腺機能障害)	107(22.2)	1(0.2)	64 [5 - 371]	108(21.2)	1(0.2)	63 [7 - 432]	115(12.6)	0	71 [1 - 484]
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0	—	0	0	—	0	0	—
自己免疫性甲状腺炎	5(1.0)	0		2(0.4)	0		2(0.2)	0	
甲状腺機能亢進症	50(10.4)	1(0.2)		53(10.4)	1(0.2)		38(4.2)	0	
甲状腺機能低下症	82(17.0)	0		75(14.7)	0		88(9.6)	0	
免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0		0	0		0	0	
原発性甲状腺機能低下症	0	0		0	0		1(0.1)	0	
甲状腺障害	0	0		2(0.4)	0		0	0	
甲状腺炎	2(0.4)	0		12(2.4)	0		3(0.3)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	12(2.5)	3(0.6)	190.5 [4 - 295]	11(2.2)	3(0.6)	210 [93 - 358]	8(0.9)	5(0.5)	115.5 [1 - 363]
下垂体炎	7(1.4)	1(0.2)	—	8(1.6)	2(0.4)	—	5(0.5)	2(0.2)	—
下垂体機能低下症	5(1.0)	2(0.4)		3(0.6)	1(0.2)		3(0.3)	3(0.3)	
リンパ球性下垂体炎	1(0.2)	0		0	0		0	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	12(2.5)	4(0.8)	157 [22 - 312]	5(1.0)	1(0.2)	341 [207 - 423]	7(0.8)	5(0.5)	132 [83 - 398]
副腎機能不全	12(2.5)	4(0.8)	—	4(0.8)	0	—	5(0.5)	3(0.3)	—
急性副腎皮質機能不全	0	0		1(0.2)	1(0.2)		1(0.1)	1(0.1)	
続発性副腎皮質機能不全	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
1型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)	141.5 [93 - 190]	5(1.0)	5(1.0)	64 [43 - 315]	2(0.2)	2(0.2)	71.5 [37 - 106]
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	—	2(0.4)	2(0.4)	—	1(0.1)	1(0.1)	—
1型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)		5(1.0)	5(1.0)		1(0.1)	1(0.1)	
腎機能障害^{*3}	7(1.4)	3(0.6)	231 [176 - 323]	6(1.2)	2(0.4)	159 [43 - 424]	24(2.6)	7(0.8)	73.5 [3 - 409]
急性腎障害	2(0.4)	2(0.4)	—	2(0.4)	1(0.2)	—	16(1.8)	5(0.5)	—
急性糸球体腎炎	1(0.2)	0		0	0		0	0	
腎不全	3(0.6)	1(0.2)		3(0.6)	0		6(0.7)	2(0.2)	
尿管間質性腎炎	1(0.2)	0		1(0.2)	1(0.2)		3(0.3)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	2(0.4)	2(0.4)	260.5 [169 - 352]	2(0.4)	1(0.2)	354 [309 - 399]	5(0.5)	3(0.3)	126 [84 - 338]
自己免疫性膵炎	0	0	—	0	0	—	1(0.1)	1(0.1)	—
膵炎	2(0.4)	2(0.4)		2(0.4)	0		4(0.4)	2(0.2)	
急性膵炎	0	0		1(0.2)	1(0.2)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	6(1.2)	3(0.6)	49.5 [26 - 135]	1(0.2)	1(0.2)	183 [183 - 183]	3(0.3)	0	85 [20 - 323]
ミオパチー	2(0.4)	1(0.2)	—	0	0	—	0	0	—
筋炎	4(0.8)	2(0.4)		1(0.2)	1(0.2)		3(0.3)	0	
重症筋無力症	2(0.4)	2(0.4)	40 [23 - 57]	1(0.2)	0	36 [36 - 36]	1(0.1)	1(0.1)	74 [74 - 74]
重症筋無力症	2(0.4)	2(0.4)	—	1(0.2)	0	—	0	0	—
筋無力症候群	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
心筋炎	0	0	—	1(0.2)	1(0.2)	138 [138 - 138]	0	0	—
心筋炎	0	0	—	1(0.2)	1(0.2)	—	0	0	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)	179 [179 - 179]	0	0	—	3(0.3)	3(0.3)	102 [97 - 177]
脳炎	0	0	—	0	0	—	1(0.1)	1(0.1)	—
髄膜炎	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
非感染性髄膜炎	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
横断性脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)		0	0		0	0	
重篤な血液障害^{*4}	1(0.2)	0	164 [164 - 164]	0	0	—	0	0	—
免疫性血小板減少症	1(0.2)	0	—	0	0	—	0	0	—

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMM
SB
HH
igh
固形
癌・直腸
癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)			国際共同臨床試験 (054試験; n=509)			海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
重度の胃炎	0	0	—	2 (0.4)	2 (0.4)	303.5 [223 - 384]	2 (0.2)	2 (0.2)	76 [3 - 149]
重度の胃炎*	0	0	—	2 (0.4)	2 (0.4)	—	2 (0.2)	2 (0.2)	—
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0	175 [175 - 175]	2 (0.4)	0	313.5 [301 - 326]	8 (0.9)	1 (0.1)	63 [13 - 400]
虹彩毛様体炎	1 (0.2)	0	—	1 (0.2)	0	—	1 (0.1)	0	—
虹彩炎	1 (0.2)	0		0	0		1 (0.1)	1 (0.1)	
ぶどう膜炎	0	0		1 (0.2)	0		6 (0.7)	0	
血管炎	0	0	—	0	0	—	1 (0.1)	0	45 [45 - 45]
血管炎	0	0	—	0	0	—	1 (0.1)	0	—
Infusion reaction	3 (0.6)	0	22 [1 - 141]	8 (1.6)	1 (0.2)	81.5 [1 - 348]	27 (3.0)	4 (0.4)	51 [1 - 331]
アナフィラキシー反 応	0	0	—	2 (0.4)	1 (0.2)	—	1 (0.1)	1 (0.1)	—
アナフィラキシー様 反応	0	0		0	0		1 (0.1)	1 (0.1)	
サイトカイン放出症 候群	0	0		0	0		1 (0.1)	0	
薬物過敏症	1 (0.2)	0		2 (0.4)	0		3 (0.3)	1 (0.1)	
過敏症	0	0		2 (0.4)	0		12 (1.3)	1 (0.1)	
注入に伴う反応	2 (0.4)	0		2 (0.4)	0		9 (1.0)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

悪性黒色腫における術後補助療法

キイトルーダ®200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-716試験*1における検査スケジュール(最大17回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル			治療終了
		1	2	3	中止時 来院
			サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し		
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○				
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿又は血清hCG)	○		○	○	○
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○				
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○		○
尿検査	○		○		
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		
腫瘍画像評価	○	○(6ヵ月毎)			○

バイタルサイン: 脈拍、血圧、呼吸数、体温

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査: BUN、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST (GOT)、Cl、ALT (SGPT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、P、Mg、LDH(再発時のみ)

尿検査: 比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

KEYNOTE-054試験*2における検査スケジュール(KEYNOTE-716試験と異なる点を記載)

バイタルサイン/ECOG Performance Status: 2サイクル(6週)毎。バイタルサインに呼吸数なし

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液生化学的検査: 上記に総蛋白、CRP、LDH(定期検査)を追加。検査項目として、Cl、P、Mg、HCO₃⁻はなし

尿検査: 4サイクル(12週)毎及び中止時来院

甲状腺検査: TSHの上昇が認められた場合はFT₃及びFT₄を追加。中止時来院でも実施

腫瘍画像評価: 4サイクル(12週)毎

*1 完全切除後のステージII B期又はII C期(AJCC 第8版)の悪性黒色腫患者を対象とした試験

*2 完全切除後のステージIII A期(リンパ節転移1mm超)、III B期及びIII C期(AJCC 第7版)の悪性黒色腫患者を対象とした試験

根治切除不能な悪性黒色腫

キイトルーダ®10mg/kgを3週間間隔投与したKEYNOTE-006試験における検査スケジュール(最大24ヵ月間投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル														治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14 以降	中止時 来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○			○												
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○															
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○															
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査①	○	○				○				○				○	○	○
甲状腺検査 (T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)②		○	○	○	○		○		○		○		○		○	○
BRAF V600変異解析	○															
腫瘍画像評価③	○					○		○		○		○		○	○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧、ECOG Performance Status

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学の検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球分類、赤血球数、紅血球平均値、ヘマトクリット対数、ヘマトクリット対数
血液生化学の検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値、
LDH、 HCO_3^-

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査（異常値の場合）、pH

①:4サイクル(12週)毎に実施 ②:サイクル4から2サイクル(6週)毎に実施 ③:12週(5サイクル)～48週(17サイクル)までは6週毎、48週(17サイクル)以降は12週毎に実施する

キイトルーダ® 400mgを6週間間隔投与したKEYNOTE-555試験における検査スケジュール(最大18回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3		中止時 来院
				サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し				
		1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査 (尿中又は血清β-hCG)	○	○						
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査 (T ₃ /FT ₃ 、T ₄ /FT ₄ 、TSH)	○			○				○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。治療開始前の検査が投与前72時間以内に実施できた場合、治療サイクル1の検査は不要

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数（MCV、MCH、網状赤血球％を含む）、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT (GPT)、AST (GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合）、 HCO_3^- 、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値、LDH（スクリーニング時のみ）

尿検査：比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ、顕微鏡検査(潜血、蛋白を認めた場合)

非小細胞肺癌^{† ‡}

† 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
‡ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (010, 024, 042試験; n=1,472)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	94 (6.4)	41 (2.8)	65.5 [5 - 816]
間質性肺疾患	10 (0.7)	2 (0.1)	—
器質性肺炎	2 (0.1)	1 (0.1)	
肺臓炎	83 (5.6)	38 (2.6)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	35 (2.4)	29 (2.0)	168 [5 - 739]
大腸炎	14 (1.0)	10 (0.7)	—
重度の下痢*	14 (1.0)	14 (1.0)	
腸炎	2 (0.1)	0	
イレウス	3 (0.2)	2 (0.1)	
腸閉塞	1 (0.1)	0	
大腸閉塞	2 (0.1)	2 (0.1)	
腸の軸捻転	1 (0.1)	1 (0.1)	
重度の皮膚障害^{*1}	3 (0.2)	1 (0.1)	137 [127 - 274]
多形紅斑	3 (0.2)	1 (0.1)	—
神経障害^{*2}	21 (1.4)	0	64 [2 - 264]
末梢性ニューロパチー	21 (1.4)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	266 (18.1)	77 (5.2)	60.5 [3 - 719]
肝機能障害**	266 (18.1)	77 (5.2)	—
自己免疫性肝炎	7 (0.5)	4 (0.3)	
薬物性肝障害	1 (0.1)	1 (0.1)	
肝炎	2 (0.1)	1 (0.1)	
急性肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)	
免疫性肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)	
急性肝不全	1 (0.1)	1 (0.1)	
肝不全	1 (0.1)	1 (0.1)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	198 (13.5)	3 (0.2)	64 [8 - 596]
自己免疫性甲状腺炎	6 (0.4)	0	—
甲状腺機能亢進症	83 (5.6)	2 (0.1)	
甲状腺機能低下症	147 (10.0)	1 (0.1)	
甲状腺障害	2 (0.1)	0	
甲状腺炎	11 (0.7)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	6 (0.4)	6 (0.4)	207 [106 - 348]
下垂体炎	3 (0.2)	3 (0.2)	—
下垂体機能低下症	3 (0.2)	3 (0.2)	
内分泌障害 (副腎機能障害)	9 (0.6)	3 (0.2)	151 [23 - 323]
副腎機能不全	9 (0.6)	3 (0.2)	—
1型糖尿病	4 (0.3)	4 (0.3)	105 [31 - 160]
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.1)	2 (0.1)	—
1型糖尿病	3 (0.2)	2 (0.1)	
腎機能障害^{*3}	27 (1.8)	11 (0.7)	127 [10 - 483]
急性腎障害	14 (1.0)	8 (0.5)	—
膜性糸球体腎炎	1 (0.1)	0	
腎不全	11 (0.7)	1 (0.1)	
尿細管間質性腎炎	2 (0.1)	2 (0.1)	

	国際共同臨床試験 (010, 024, 042試験; n=1,472)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (0.3)	3 (0.2)	73 [8 - 149]
膵炎	4 (0.3)	2 (0.1)	—
急性膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)	
筋炎・横紋筋融解症	6 (0.4)	0	148.5 [4 - 360]
ミオパチー	3 (0.2)	0	—
筋炎	3 (0.2)	0	
心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	557 [557 - 557]
心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.1)	1 (0.1)	98 [98 - 98]
横断性脊髄炎	1 (0.1)	1 (0.1)	—
重度の胃炎	2 (0.1)	2 (0.1)	476.5 [140 - 813]
重度の胃炎*	2 (0.1)	2 (0.1)	—
結核	3 (0.2)	0	205 [95 - 271]
潜伏結核	1 (0.1)	0	—
肺結核	1 (0.1)	0	
消化器結核	1 (0.1)	0	
Infusion reaction	29 (2.0)	3 (0.2)	26 [1 - 593]
アナフィラキシー反応	4 (0.3)	2 (0.1)	—
薬物過敏症	4 (0.3)	1 (0.1)	
過敏症	9 (0.6)	0	
注入に伴う反応	12 (0.8)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)			国際共同臨床試験 (189試験; n=405)			国際共同臨床試験 (407試験; n=278)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	24 (6.1)	9 (2.3)	188 [8 - 563]	18 (4.4)	11 (2.7)	127.5 [5 - 199]	18 (6.5)	7 (2.5)	129 [29 - 374]
免疫性肺疾患	4 (1.0)	3 (0.8)	—	0	0	—	0	0	—
間質性肺疾患	3 (0.8)	1 (0.3)		0	0		3 (1.1)	0	
器質性肺炎	1 (0.3)	0		0	0		0	0	
肺臓炎	16 (4.0)	5 (1.3)		18 (4.4)	11 (2.7)		15 (5.4)	7 (2.5)	
大腸炎・小腸炎・重度 の下痢	16 (4.0)	13 (3.3)	88.5 [6 - 409]	29 (7.2)	24 (5.9)	69 [1 - 265]	20 (7.2)	18 (6.5)	64 [1 - 298]
大腸炎	5 (1.3)	3 (0.8)	—	7 (1.7)	2 (0.5)	—	6 (2.2)	6 (2.2)	—
重度の下痢*	9 (2.3)	9 (2.3)		21 (5.2)	21 (5.2)		11 (4.0)	11 (4.0)	
小腸炎	0	0		1 (0.2)	0		1 (0.4)	0	
腸炎	0	0		2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.4)	0	
消化管穿孔	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
イレウス	1 (0.3)	0		0	0		0	0	
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0		0	0	
腸管穿孔	0	0		0	0		1 (0.4)	1 (0.4)	

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)			国際共同臨床試験 (189試験; n=405)			国際共同臨床試験 (407試験; n=278)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
重度の皮膚障害※1	1 (0.3)	0	167 [167 - 167]	0	0	—	0	0	—
多形紅斑	1 (0.3)	0	—	0	0	—	0	0	—
神経障害※2	14 (3.5)	2 (0.5)	137 [8 - 297]	17 (4.2)	0	114 [2 - 399]	57 (20.5)	3 (1.1)	44 [1 - 208]
末梢性ニューロパ チー	14 (3.5)	2 (0.5)	—	17 (4.2)	0	—	57 (20.5)	3 (1.1)	—
劇症肝炎・肝不全・肝 機能障害・肝炎・硬化 性胆管炎	95 (24.0)	18 (4.5)	22 [2 - 508]	83 (20.5)	14 (3.5)	84 [2 - 365]	47 (16.9)	11 (4.0)	43 [7 - 280]
肝機能障害**	95 (24.0)	18 (4.5)	—	83 (20.5)	13 (3.2)	—	47 (16.9)	11 (4.0)	—
自己免疫性肝炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		5 (1.8)	5 (1.8)	
硬化性胆管炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
薬物性肝障害	2 (0.5)	1 (0.3)		0	0		0	0	
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)		4 (1.0)	3 (0.7)		0	0	
免疫性肝炎	1 (0.3)	0		0	0		0	0	
肝不全	0	0		0	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
内分泌障害(甲状腺 機能障害)	58 (14.6)	0	114 [20 - 421]	39 (9.6)	2 (0.5)	111 [12 - 443]	38 (13.7)	2 (0.7)	100 [20 - 359]
自己免疫性甲状腺 炎	1 (0.3)	0	—	0	0	—	2 (0.7)	1 (0.4)	—
甲状腺機能亢進症	20 (5.1)	0		16 (4.0)	0		20 (7.2)	1 (0.4)	
甲状腺機能低下症	43 (10.9)	0		27 (6.7)	2 (0.5)		22 (7.9)	1 (0.4)	
無痛性甲状腺炎	1 (0.3)	0		0	0		0	0	
甲状腺障害	0	0		0	0		1 (0.4)	0	
甲状腺炎	2 (0.5)	0		1 (0.2)	0		0	0	
内分泌障害(下垂体 機能障害)	3 (0.8)	2 (0.5)	209 [148 - 514]	3 (0.7)	0	161 [113 - 176]	3 (1.1)	2 (0.7)	135 [108 - 260]
下垂体炎	2 (0.5)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	0	—	2 (0.7)	1 (0.4)	—
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.5)	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
内分泌障害(副腎機 能障害)	1 (0.3)	1 (0.3)	319 [319 - 319]	1 (0.2)	1 (0.2)	151 [151 - 151]	0	0	—
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—	0	0	—
1型糖尿病	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	64 [64 - 64]	0	0	—
1型糖尿病	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—	0	0	—
腎機能障害※3	23 (5.8)	7 (1.8)	48 [6 - 410]	34 (8.4)	13 (3.2)	96.5 [6 - 338]	11 (4.0)	4 (1.4)	68 [4 - 189]
急性腎障害	12 (3.0)	5 (1.3)	—	23 (5.7)	10 (2.5)	—	10 (3.6)	3 (1.1)	—
腎不全	11 (2.8)	2 (0.5)		9 (2.2)	2 (0.5)		0	0	
尿細管間質性腎炎	0	0		3 (0.7)	2 (0.5)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肺炎・脾外分泌機能 不全	0	0	—	3 (0.7)	2 (0.5)	141 [90 - 144]	0	0	—
肺炎	0	0	—	2 (0.5)	1 (0.2)	—	0	0	—
急性肺炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	2 (0.5)	2 (0.5)	140.5 [88 - 193]	1 (0.2)	0	141 [141 - 141]	0	0	—
ミオパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	0	—	0	0	—
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0		0	0	
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	83 [83 - 83]	0	0	—	0	0	—
筋無力症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—	0	0	—
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	84 [84 - 84]	0	0	—	0	0	—
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—	0	0	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	0	0	—	1 (0.2)	0	28 [28 - 28]	0	0	—
髄膜炎	0	0	—	1 (0.2)	0	—	0	0	—
重篤な血液障害※4	1 (0.3)	1 (0.3)	120 [120 - 120]	0	0	—	0	0	—
赤芽球癆	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—	0	0	—

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく
 ※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)
 ※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)
 ※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)
 ※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球瘻、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

キイトルーダ[®] 200mg 及び併用化学療法を3週間間隔で投与したKEYNOTE-671試験における検査スケジュール (キイトルーダ[®] は術前補助療法期は4回、術後補助療法期は13回投与)

観察項目	治療開始前	術前補助療法期				外科切除	術後補助療法期	中止時来院
		治療サイクル 1		治療サイクル 2-4			治療サイクル 1-13	
		1日目	8日目	1日目	8日目		1日目	
キイトルーダ®の投与		✓		✓			✓	
シスプラチンの投与		✓		✓				
ペメトレキセドの投与 (非扁平上皮非小細胞癌患者にのみ投与)		✓		✓				
ゲムシタビンの投与 (扁平上皮非小細胞癌患者にのみ投与)		✓	✓	✓	✓			
バイタルサイン、体重、SpO ₂ *1	○	○	○	○	○		○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○		○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○		○			○	
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○	(臨床的に必要な場合に実施)					(臨床的に必要な場合に実施)	
血液学的検査	○	○	○	○	○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	
CRP*1、KL-6*1、SP-D*1	○	○		○		○		
尿検査	○			○ (サイクル4)*2		○ (9週毎)	○	
甲状腺検査(TSH、T ₃ /FT ₃ 及びT ₄ /FT ₄)	○				○*3	○ (6週毎)	○	
腫瘍画像評価	○			○*4		○*5	○	

*1 日本特有の検査項目 (肺臓炎 / 間質性肺疾患の早期診断補助のため)

*2 2サイクル目以降、外科切除前の最終来院前72時間以内に実施することができた

*3 2サイクル目以降、外科切除まで6週毎

*4 施行したサイクル数により、以下のように規定されていた

4サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び13週間後

3サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び10週間後

2サイクル施行時：初回投与から7週間後

1サイクル施行時：初回投与から4週間後

*5 術後補助療法開始前4週間以内及び術前補助療法開始日を起点に16週毎の評価が規定されていた

バイタルサイン：体温、脈拍数、呼吸数、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前24時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数 (MCV、MCH、網状赤血球%)、白血球数及び分画 (好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN / 尿素、アルブミン、クレアチニン、グルコース (非空腹時)、K、HCO₃⁻ (標準手順に入っている場合)、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT / SGPT、ALP、総ビリルビン (総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン)、P、総蛋白

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法 (尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

キイトルーダ® 200mg を3週間間隔投与したKEYNOTE-024試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル													治療終了	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13以降	中止時 来院	
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図	○															
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○															
凝固系検査 (PT/INR、aPTT/PTT)	○															
血液学的検査/ 血液生化学的検査①	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	
尿検査②	○					○				○				○	○	
甲状腺検査 (T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)③	○		○		○		○		○		○		○	○	○	
腫瘍画像評価④	○			○			○			○			○	○	○	

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：サイクル10までサイクル毎、以降2サイクル毎 ②：サイクル13以降4サイクル毎 ③：サイクル13以降2サイクル毎 ④：9週毎

KEYNOTE-189試験における検査スケジュール(KEYNOTE-024試験と異なる点を記載)

血液生化学的検査：上記にLDH、HCO₃⁻を追加

①：サイクル毎 ②：6サイクル毎 ④：6週時、12週時、及びその後は9週毎、48週以降は12週毎

KEYNOTE-407試験における検査スケジュール(KEYNOTE-024試験と異なる点を記載)

バイタルサイン／血液学的検査：nab-パクリタキセルの投与を受ける患者は4サイクルまでの1日目、8日目、15日目に実施

血液生化学的検査：上記にLDH、HCO₃⁻を追加

①：サイクル毎 ②：6サイクル毎 ④：6週時、12週時、18週時、及びその後は9週毎、45週以降は12週毎

nab-パクリタキセル：パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
MBIHH
ighgh
固固固
形結腸
腸直腸
癌癌癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

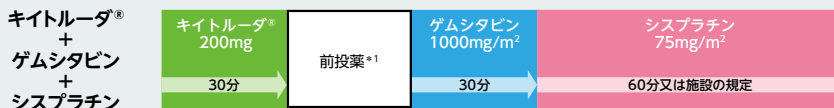
国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-671試験)

術前補助療法期 (下図参照)		術後補助療法期
扁平上皮癌の場合：キイトルーダ® + ゲムシタビン + シスプラチン 非扁平上皮癌の場合：キイトルーダ® + ペメトレキセド + シスプラチン ・術前補助療法としての治験薬投与が3サイクル以下であっても、外科切除を行いその後の術後補助療法の実施が可能であったことが規定されていた	外科切除	キイトルーダ® 単剤 ・R1*1、R2*2の場合などでは、放射線治療を行うことが規定されていた ・放射線治療を受ける場合は、術後補助療法と同時に併用してはならない

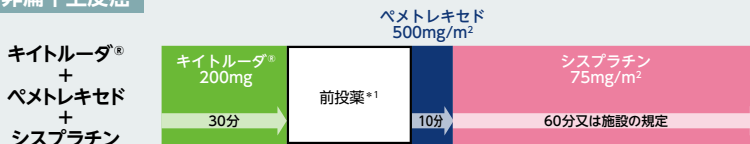
*1 外科手術後に顕微鏡下で遺残を認めた状態
*2 外科手術後に肉眼的に遺残を認めた状態

術前補助療法期 1日目の投与スケジュール例 (1～4サイクル)

扁平上皮癌



非扁平上皮癌

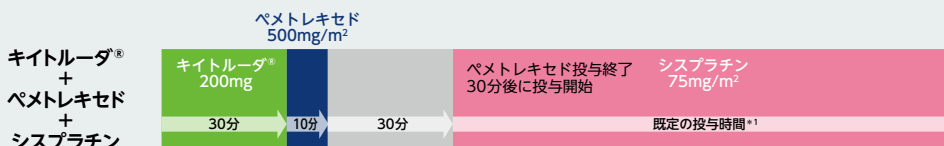


*1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189及び407試験)

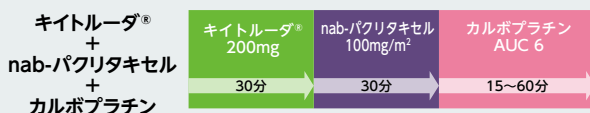
1日目の投与スケジュール例 (1～4サイクル)

非扁平上皮癌



*1 電子添文及び施設の手順に従うことと規定されていた
ペメトレキセド：ペメトレキセドナトリウム水和物

扁平上皮癌



nab-パクリタキセル：パクリタキセル (アルブミン懸濁型)

† 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

单独投与時

	国際共同臨床試験 (204試験； n=148)			国際共同臨床試験 (087試験； n=210)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	16 (10.8)	8 (5.4)	94 [4 - 587]	6 (2.9)	0	76.5 [29 - 162]
間質性肺疾患	3 (2.0)	2 (1.4)	—	0	0	—
肺臓炎	13 (8.8)	6 (4.1)		6 (2.9)	0	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	4 (2.7)	3 (2.0)	98 [22 - 240]	5 (2.4)	3 (1.4)	22 [10 - 183]
大腸炎	1 (0.7)	0	—	2 (1.0)	1 (0.5)	—
重度の下痢*	3 (2.0)	3 (2.0)		3 (1.4)	3 (1.4)	
腸炎	0	0		1 (0.5)	0	
神経障害※1	6 (4.1)	1 (0.7)	57 [4 - 272]	8 (3.8)	0	126.5 [1 - 280]
末梢性ニューロパチー	6 (4.1)	1 (0.7)	—	8 (3.8)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	24 (16.2)	7 (4.7)	116.5 [11 - 610]	20 (9.5)	3 (1.4)	106 [1 - 308]
肝機能障害**	24 (16.2)	7 (4.7)	—	20 (9.5)	3 (1.4)	—
薬物性肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)		0	0	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	30 (20.3)	0	64 [20 - 741]	32 (15.2)	1 (0.5)	85 [22 - 337]
甲状腺機能亢進症	8 (5.4)	0	—	6 (2.9)	0	—
甲状腺機能低下症	28 (18.9)	0		29 (13.8)	1 (0.5)	
甲状腺炎	2 (1.4)	0		0	0	
内分泌障害 (副腎機能障害)	1 (0.7)	0	105 [105 - 105]	0	0	—
副腎機能不全	1 (0.7)	0	—	0	0	—
腎機能障害※2	5 (3.4)	3 (2.0)	175 [43 - 384]	4 (1.9)	1 (0.5)	164 [22 - 247]
急性腎障害	4 (2.7)	3 (2.0)	—	3 (1.4)	1 (0.5)	—
腎不全	1 (0.7)	0		1 (0.5)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (2.0)	0	165 [40 - 297]	0	0	—
膵不全	1 (0.7)	0	—	0	0	—
膵炎	2 (1.4)	0		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.7)	1 (0.7)	146 [146 - 146]	2 (1.0)	1 (0.5)	63 [9 - 117]
筋炎	0	0	—	2 (1.0)	1 (0.5)	—
横紋筋融解症	1 (0.7)	1 (0.7)		0	0	
心筋炎	2 (1.4)	1 (0.7)	529 [462 - 596]	1 (0.5)	1 (0.5)	15 [15 - 15]
心筋炎	2 (1.4)	1 (0.7)	—	1 (0.5)	1 (0.5)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.7)	1 (0.7)	128 [128 - 128]	1 (0.5)	1 (0.5)	24 [24 - 24]
自己免疫性脳炎	1 (0.7)	1 (0.7)	—	0	0	—
脊髄炎	0	0		1 (0.5)	1 (0.5)	
重篤な血液障害※3	3 (2.0)	2 (1.4)	287 [211 - 526]	0	0	—
免疫性血小板減少症	3 (2.0)	2 (1.4)	—	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (1.4)	0	246.5 [6 - 487]	2 (1.0)	0	158 [53 - 263]
虹彩毛様体炎	0	0	—	1 (0.5)	0	—
虹彩炎	0	0		1 (0.5)	0	
ぶどう膜炎	2 (1.4)	0		0	0	

	国際共同臨床試験 (204試験； n=148)			国際共同臨床試験 (087試験； n=210)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	8 (5.4)	0	1 [1 - 582]	19 (9.0)	1 (0.5)	1 [1 - 302]
サイトカイン放出症候群	0	0	—	6 (2.9)	1 (0.5)	—
薬物過敏症	1 (0.7)	0		1 (0.5)	0	
過敏症	2 (1.4)	0		4 (1.9)	0	
注入に伴う反応	5 (3.4)	0		10 (4.8)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※3 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

**AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ[®] 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-087試験における検査スケジュール(最大24ヵ月間投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル										治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時 来院	
							サイクル10以降、 サイクル6-9の繰り返し					
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図	○											
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○											
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○											
血液学的検査／血液生化学的検査①	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
LDH②	○					○				○	○	
尿検査③	○		○		○		○		○		○	
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)③	○		○		○		○		○		○	
画像評価 (頸部、胸部、腹部、骨盤部のPET/CT)④	○					○				○	○	
B症状評価④	○					○				○	○	
骨髄検査	○											

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、HCO₃⁻、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN/尿素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

画像評価：スクリーニング時のPET又はCTで頸部に浸潤が認められなければ、スクリーニング以降のCTでは頸部を対象としなくてよい。PETは、CR又はPDの判定のため12週目、24週目及び臨床的に必要な場合に実施する。

骨髄検査：骨髄に浸潤が認められる患者に限り、CRの判定のため、及び臨床的に必要な場合に実施する。

①：サイクル8以降6週毎 ②：12週毎 ③：サイクル8以降6週毎 ④：12週毎

KEYNOTE-204試験における検査スケジュール(KEYNOTE-087試験と異なる点を記載)

血液生化学的検査：検査項目としてMg、尿酸はなし

尿路上皮癌†

† 根治切除不能な尿路上皮癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	海外臨床試験 (052試験; n=370)			国際共同臨床試験 (045試験; n=266)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	17 (4.6)	5 (1.4)	219 [32 - 717]	11 (4.1)	6 (2.3)	117 [8 - 358]
間質性肺疾患	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.4)	—
肺臓炎	17 (4.6)	5 (1.4)		10 (3.8)	5 (1.9)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	26 (7.0)	20 (5.4)	72.5 [3 - 715]	11 (4.1)	8 (3.0)	183 [13 - 397]
大腸炎	11 (3.0)	7 (1.9)	—	5 (1.9)	2 (0.8)	—
重度の下痢*	6 (1.6)	6 (1.6)		4 (1.5)	4 (1.5)	
腸炎	1 (0.3)	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
消化管穿孔	0	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
イレウス	3 (0.8)	2 (0.5)		1 (0.4)	1 (0.4)	
腸閉塞	4 (1.1)	3 (0.8)		0	0	
大腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)		0	0	
亜イレウス	1 (0.3)	0		0	0	
重度の皮膚障害* ¹	1 (0.3)	1 (0.3)	679 [679 - 679]	0	0	—
類天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
神経障害* ²	3 (0.8)	0	150 [55 - 283]	1 (0.4)	0	22 [22 - 22]
末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	0	—	1 (0.4)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・ 肝炎・硬化性胆管炎	77 (20.8)	29 (7.8)	43 [1 - 547]	36 (13.5)	15 (5.6)	43 [1 - 447]
肝機能障害**	77 (20.8)	29 (7.8)	—	36 (13.5)	15 (5.6)	—
自己免疫性肝炎	2 (0.5)	2 (0.5)		0	0	
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
肝炎	5 (1.4)	5 (1.4)		0	0	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	50 (13.5)	1 (0.3)	86 [12 - 587]	25 (9.4)	0	82 [19 - 260]
自己免疫性甲状腺炎	0	0	—	1 (0.4)	0	—
甲状腺機能亢進症	11 (3.0)	0		10 (3.8)	0	
甲状腺機能低下症	42 (11.4)	0		17 (6.4)	0	
甲状腺障害	1 (0.3)	0		0	0	
甲状腺炎	3 (0.8)	1 (0.3)		1 (0.4)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.5)	2 (0.5)	26 [25 - 27]	0	0	—
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
内分泌障害 (副腎機能障害)	6 (1.6)	5 (1.4)	100.5 [1 - 319]	1 (0.4)	1 (0.4)	163 [163 - 163]
副腎機能不全	6 (1.6)	5 (1.4)	—	1 (0.4)	1 (0.4)	—
1型糖尿病	4 (1.1)	4 (1.1)	100 [20 - 364]	0	0	—
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.5)	2 (0.5)	—	0	0	—
1型糖尿病	3 (0.8)	2 (0.5)		0	0	
腎機能障害* ³	36 (9.7)	22 (5.9)	93.5 [7 - 655]	19 (7.1)	8 (3.0)	40 [2 - 315]
急性腎障害	27 (7.3)	16 (4.3)	—	15 (5.6)	7 (2.6)	—
腎不全	7 (1.9)	4 (1.1)		4 (1.5)	1 (0.4)	
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	2 (0.5)		0	0	

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
MBIHH
ighigh
固形結腸・直腸癌、
固形癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

	海外臨床試験 (052試験; n=370)			国際共同臨床試験 (045試験; n=266)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
肺炎・脾外分泌機能不全	3 (0.8)	1 (0.3)	362 [23 - 424]	0	0	—
脾不全	1 (0.3)	0	—	0	0	—
肺炎	1 (0.3)	0		0	0	
急性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)	26 [26 - 26]	0	0	—
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	87.5 [34 - 141]	0	0	—
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	—	0	0	—
重篤な血液障害 ^{※4}	1 (0.3)	1 (0.3)	154 [154 - 154]	0	0	—
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
Infusion reaction	1 (0.3)	0	1 [1 - 1]	2 (0.8)	0	3.5 [1 - 6]
過敏症	1 (0.3)	0	—	1 (0.4)	0	—
注入に伴う反応	0	0		1 (0.4)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

併用投与時

	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	42 (9.5)	16 (3.6)	121 [8 - 441]
自己免疫性肺疾患	1 (0.2)	0	—
免疫性肺疾患	7 (1.6)	5 (1.1)	
間質性肺疾患	5 (1.1)	4 (0.9)	
器質性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
肺臓炎	29 (6.6)	7 (1.6)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	35 (8.0)	29 (6.6)	56 [2 - 337]
大腸炎	9 (2.0)	5 (1.1)	—
重度の下痢*	21 (4.8)	21 (4.8)	
イレウス	1 (0.2)	0	
免疫性腸炎	3 (0.7)	2 (0.5)	
腸閉塞	2 (0.5)	2 (0.5)	
大腸閉塞	1 (0.2)	0	
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	
重度の皮膚障害 ^{※1}	12 (2.7)	6 (1.4)	142 [13 - 495]
多形紅斑	5 (1.1)	0	—
類天疱瘡	3 (0.7)	2 (0.5)	
SJS-TEN オーバーラップ	1 (0.2)	1 (0.2)	
中毒性表皮壊死融解症	3 (0.7)	3 (0.7)	
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	147 (33.4)	31 (7.0)	22 [5 - 393]
肝機能障害**	147 (33.4)	31 (7.0)	—
自己免疫性肝炎	5 (1.1)	1 (0.2)	
硬化性胆管炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
薬物性肝障害	1 (0.2)	0	
肝炎	5 (1.1)	3 (0.7)	
免疫性肝炎	4 (0.9)	4 (0.9)	

	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	61 (13.9)	3 (0.7)	105 [7 - 576]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	—
甲状腺機能亢進症	20 (4.5)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	46 (10.5)	2 (0.5)	
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	
甲状腺炎	2 (0.5)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	3 (0.7)	0	218 [70 - 637]
下垂体炎	3 (0.7)	0	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	7 (1.6)	2 (0.5)	152 [34 - 312]
副腎機能不全	7 (1.6)	2 (0.5)	—
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	226 [226 - 226]
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	—
腎機能障害^{※2}	32 (7.3)	25 (5.7)	35 [5 - 642]
急性腎障害	27 (6.1)	22 (5.0)	—
腎不全	6 (1.4)	3 (0.7)	
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (1.1)	4 (0.9)	40 [6 - 400]
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	0	—
膵炎	3 (0.7)	3 (0.7)	
急性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
筋炎・横紋筋融解症	4 (0.9)	1 (0.2)	32.5 [16 - 43]
皮膚筋炎	1 (0.2)	0	—
筋炎	2 (0.5)	1 (0.2)	
横紋筋融解症	1 (0.2)	0	
心筋炎	3 (0.7)	1 (0.2)	78 [50 - 221]
免疫性心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
心筋炎	2 (0.5)	0	
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	249 [249 - 249]
免疫性脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
重篤な血液障害^{※3}	2 (0.5)	1 (0.2)	146.5 [22 - 271]
溶血性貧血	1 (0.2)	0	—
免疫性血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0	218 [218 - 218]
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0	—
Infusion reaction	6 (1.4)	0	82 [1 - 505]
薬物過敏症	2 (0.5)	0	—
過敏症	1 (0.2)	0	
注入に伴う反応	3 (0.7)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※3 重篤な血液障害 (免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
SBIIH
HIIH
ighigh
固結固
形腸形
癌、癌、
直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ®200mg 及びエンホルツマブ ベドチン1.25mg/kgを3週間間隔投与したKEYNOTE-A39試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル												治療終了
		1			2			3			4以降			中止時 来院
		1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	
キイトルーダ [®] の投与		✓			✓			✓			✓			
エンホルツマブ ベドチンの投与		✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓		
バイタルサイン、体重*1	○	○	○		○	○		○	○		○	○		○
12誘導心電図	○													
ECOG Performance Status	○	○			○			○			○			○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○			○			○			○			○
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○	(臨床的に必要な場合に実施)												
HbA1c*2	○													
血糖値(随時)	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○		○
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○		○
尿検査	○													
甲状腺検査(TSH、T ₃ /FT ₃ 及びFT ₄)*3	○				○						○			
腫瘍画像評価*4	○							○						○

*1 体重は各サイクル1日目のみ

*2 スクリーニング時にHbA1cの高値(6.5%以上)が認められた場合は、治療サイクル1の間、適切な専門家による診療と血糖値の管理指導を行うよう規定されていた

*3 サイクル2以降2サイクル毎

*4 18ヵ月まで9週間毎、以降は12週間毎

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前に実施

血液学的検査：白血球数及び分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO₃⁻、BUN、Ca、クレアチニン、Cl、LDH、P、K、Na、総ビリルビン、アミラーゼ(スクリーニング時のみ)、リパーゼ(スクリーニング時のみ)

キイトルーダ®200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-045試験における検査スケジュール(最大24ヵ月投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1	2	3	4	5	6	中止時 来院
						サイクル7以降、 サイクル5-6の 繰り返し		
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○							
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○							
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH) ①	○		○		○		○	
腫瘍画像評価②	○				○		○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、HCO₃⁻、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：6週毎 ②：9週以降6週毎、12ヵ月経過後は12週毎

MSI-High固形癌[†]、MSI-High結腸・直腸癌[‡]、 TMB-High固形癌[§]

† がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
‡ 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌
§ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

● 注意を要する有害事象の発現状況

MSI-High 固形癌

単独投与時

	国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	5 (3.2)	1 (0.6)	125 [105 - 190]
肺臓炎	5 (3.2)	1 (0.6)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	19 (12.3)	14 (9.0)	167 [9 - 298]
大腸炎	4 (2.6)	0	—
重度の下痢*	2 (1.3)	2 (1.3)	
小腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	
消化管穿孔	1 (0.6)	1 (0.6)	
イレウス	5 (3.2)	4 (2.6)	
腸閉塞	3 (1.9)	2 (1.3)	
小腸閉塞	4 (2.6)	3 (1.9)	
亜イレウス	2 (1.3)	2 (1.3)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.6)	1 (0.6)	177 [177 - 177]
多形紅斑	1 (0.6)	1 (0.6)	—
神経障害^{*2}	7 (4.5)	1 (0.6)	37 [8 - 70]
ギラン・バレー症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	—
末梢性ニューロパチー	6 (3.9)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	33 (21.3)	19 (12.3)	47 [6 - 448]
肝機能障害**	33 (21.3)	19 (12.3)	—
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	—
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	14 (9.0)	1 (0.6)	76 [22 - 385]
甲状腺機能亢進症	7 (4.5)	1 (0.6)	—
甲状腺機能低下症	10 (6.5)	0	
1型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)	148 [148 - 148]
劇症1型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)	—
腎機能障害^{*3}	1 (0.6)	0	251 [251 - 251]
腎不全	1 (0.6)	0	—
膵炎・膵外分泌機能不全	4 (2.6)	3 (1.9)	67.5 [43 - 126]
膵不全	1 (0.6)	0	—
膵炎	3 (1.9)	3 (1.9)	
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.6)	0	75 [75 - 75]
ミオパチー	1 (0.6)	0	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.6)	0	385 [385 - 385]
髄膜炎	1 (0.6)	0	—

	国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	2 (1.3)	0	100.5 [2 - 199]
薬物過敏症	1 (0.6)	0	—
過敏症	1 (0.6)	0	
注入に伴う反応	1 (0.6)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

MSI-High 結腸・直腸癌

単独投与時

	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	6 (3.9)	0	228.5 [56 - 453]
肺臓炎	6 (3.9)	0	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	23 (15.0)	17 (11.1)	121 [1 - 580]
自己免疫性大腸炎	2 (1.3)	2 (1.3)	—
大腸炎	8 (5.2)	3 (2.0)	
重度の下痢*	9 (5.9)	9 (5.9)	
イレウス	1 (0.7)	1 (0.7)	
腸閉塞	3 (2.0)	2 (1.3)	
大腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	
小腸閉塞	2 (1.3)	2 (1.3)	
亜イレウス	2 (1.3)	2 (1.3)	
神経障害^{※1}	1 (0.7)	0	211 [211 - 211]
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	42 (27.5)	16 (10.5)	85 [1 - 569]
肝機能障害**	42 (27.5)	16 (10.5)	—
自己免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)	
肝炎	2 (1.3)	2 (1.3)	
免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	23 (15.0)	0	106 [21 - 715]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.7)	0	—
甲状腺機能亢進症	6 (3.9)	0	
甲状腺機能低下症	19 (12.4)	0	
甲状腺炎	1 (0.7)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	2 (1.3)	0	137.5 [64 - 211]
下垂体炎	2 (1.3)	0	—
内分泌障害(副腎機能障害)	4 (2.6)	2 (1.3)	228 [166 - 722]
副腎機能不全	4 (2.6)	2 (1.3)	—
急性副腎皮質機能不全	1 (0.7)	1 (0.7)	
1型糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)	546 [546 - 546]
1型糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)	—
腎機能障害^{※2}	6 (3.9)	2 (1.3)	193.5 [37 - 560]
急性腎障害	5 (3.3)	2 (1.3)	—
糸球体腎炎	1 (0.7)	0	

	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	1 (0.7)	1 (0.7)	664 [664 - 664]
膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.7)	0	63 [63 - 63]
筋炎	1 (0.7)	0	—
重度の胃炎	1 (0.7)	1 (0.7)	526 [526 - 526]
重度の胃炎*	1 (0.7)	1 (0.7)	—
結核	1 (0.7)	0	63 [63 - 63]
硬結性紅斑	1 (0.7)	0	—
Infusion reaction	3 (2.0)	0	1 [1 - 74]
過敏症	1 (0.7)	0	—
注入に伴う反応	2 (1.3)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

TMB-High 固形癌

単独投与時

	国際共同臨床試験 (158試験グループ A-J; n=105)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	4 (3.8)	1 (1.0)	369 [71 - 581]
間質性肺疾患	1 (1.0)	0	—
肺臓炎	3 (2.9)	1 (1.0)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	6 (5.7)	3 (2.9)	107.5 [11 - 480]
大腸炎	4 (3.8)	2 (1.9)	—
腸閉塞	2 (1.9)	1 (1.0)	
神経障害※1	1 (1.0)	0	64 [64 - 64]
末梢性ニューロパチー	1 (1.0)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	18 (17.1)	5 (4.8)	63.5 [1 - 268]
肝機能障害*	18 (17.1)	5 (4.8)	—
薬物性肝障害	1 (1.0)	1 (1.0)	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	16 (15.2)	0	76.5 [21 - 462]
甲状腺機能亢進症	8 (7.6)	0	—
甲状腺機能低下症	14 (13.3)	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	1 (1.0)	1 (1.0)	131 [131 - 131]
続発性副腎皮質機能不全	1 (1.0)	1 (1.0)	—
1型糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	148 [148 - 148]
劇症1型糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	—
腎機能障害※2	5 (4.8)	2 (1.9)	43 [12 - 707]
急性腎障害	4 (3.8)	2 (1.9)	—
腎不全	1 (1.0)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	1 (1.0)	1 (1.0)	139 [139 - 139]
膵炎	1 (1.0)	1 (1.0)	—

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく
 ※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)
 ※2 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-164試験における検査スケジュール(最大35回投与)

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：アルブミン、ALP、LDH、ALT(GPT)、AST(GOT)、HCO₃⁻、Ca、Cl、クレアチニン、グルコース、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN/尿素
尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)
①：6サイクル以降2サイクル毎

KEYNOTE-158試験における検査スケジュール(KEYNOTE-164試験と異なる点を記載)
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG): 妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
尿検査: 2サイクル毎
腫瘍画像評価: 9週毎、12ヵ月経過後に12週毎

KEYNOTE-177試験における検査スケジュール(KEYNOTE-164試験と異なる点を記載)
妊娠検査(血清β-hCG): 妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施
尿検査: 2サイクル毎

腎細胞癌^{† ‡}

† 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
‡ 腎細胞癌における術後補助療法

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	11 (2.3)	4 (0.8)	152 [28 - 253]
免疫性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	—
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	
肺臓炎	8 (1.6)	2 (0.4)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	16 (3.3)	13 (2.7)	124 [2 - 257]
大腸炎	7 (1.4)	4 (0.8)	—
重度の下痢*	8 (1.6)	8 (1.6)	
小腸炎	1 (0.2)	0	
腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.2)	1 (0.2)	64 [64 - 64]
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	—
神経障害^{*2}	5 (1.0)	0	200 [16 - 232]
末梢性ニューロパチー	5 (1.0)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	81 (16.6)	20 (4.1)	124 [1 - 364]
肝機能障害**	81 (16.6)	20 (4.1)	—
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	
肝炎	3 (0.6)	2 (0.4)	
免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	124 (25.4)	4 (0.8)	63.5 [1 - 426]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
甲状腺機能亢進症	58 (11.9)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	103 (21.1)	1 (0.2)	
甲状腺炎	5 (1.0)	1 (0.2)	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.4)	2 (0.4)	155.5 [106 - 205]
下垂体炎	2 (0.4)	2 (0.4)	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	10 (2.0)	6 (1.2)	158.5 [81 - 268]
副腎機能不全	10 (2.0)	6 (1.2)	—
1型糖尿病	9 (1.8)	9 (1.8)	243 [37 - 370]
糖尿病性ケトアシドーシス	5 (1.0)	5 (1.0)	—
1型糖尿病	5 (1.0)	4 (0.8)	
腎機能障害^{*3}	16 (3.3)	6 (1.2)	165.5 [41 - 399]
急性腎障害	9 (1.8)	5 (1.0)	—
腎不全	6 (1.2)	0	
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
筋炎・横紋筋融解症	2 (0.4)	0	127.5 [44 - 211]
筋炎	2 (0.4)	0	—
重症筋無力症	3 (0.6)	0	49 [36 - 132]
重症筋無力症	2 (0.4)	0	—
筋無力症候群	1 (0.2)	0	
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	26 [26 - 26]
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (564試験； n=488)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	4 (0.8)	3 (0.6)	164 [131 - 203]
くも膜炎	1 (0.2)	0	—
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
無菌性髄膜炎	2 (0.4)	2 (0.4)	
重篤な血液障害^{※4}	1 (0.2)	1 (0.2)	10 [10 - 10]
免疫性血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	—
血管炎	2 (0.4)	1 (0.2)	273.5 [130 - 417]
巨細胞性動脈炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
血管炎	1 (0.2)	0	
Infusion reaction	7 (1.4)	2 (0.4)	2 [1 - 233]
過敏症	2 (0.4)	1 (0.2)	—
注入に伴う反応	5 (1.0)	1 (0.2)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (426試験； n=429)			国際共同臨床試験 (581試験； n=352)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 〔範囲〕、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 〔範囲〕、日
間質性肺疾患	12 (2.8)	2 (0.5)	199 [126 - 527]	19 (5.4)	7 (2.0)	141 [33 - 336]
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	—	1 (0.3)	0	—
肺臓炎	11 (2.6)	1 (0.2)		18 (5.1)	7 (2.0)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	49 (11.4)	45 (10.5)	135 [5 - 393]	44 (12.5)	38 (10.8)	211 [5 - 1017]
大腸炎	8 (1.9)	5 (1.2)	—	5 (1.4)	2 (0.6)	—
顕微鏡的大腸炎	0	0		1 (0.3)	0	
重度の下痢*	39 (9.1)	39 (9.1)		34 (9.7)	34 (9.7)	
小腸炎	1 (0.2)	0		1 (0.3)	0	
腸炎	2 (0.5)	2 (0.5)		2 (0.6)	1 (0.3)	
出血性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
消化管穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
イレウス	1 (0.2)	0		1 (0.3)	0	
免疫性腸炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
腸閉塞	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
重度の皮膚障害※1	0	0	—	2 (0.6)	2 (0.6)	62 [46 - 78]
多形紅斑	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
中毒性表皮壊死融解症	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
神経障害※2	5 (1.2)	0	78 [29 - 257]	1 (0.3)	0	101 [101 - 101]
末梢性ニューロパチー	5 (1.2)	0	—	1 (0.3)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	186 (43.4)	91 (21.2)	64 [6 - 603]	97 (27.6)	32 (9.1)	85 [12 - 924]
肝機能障害**	186 (43.4)	91 (21.2)	—	97 (27.6)	32 (9.1)	—
自己免疫性肝炎	3 (0.7)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.6)	0	
肝炎	6 (1.4)	5 (1.2)		0	0	
免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		4 (1.1)	4 (1.1)	
肝不全	0	0		1 (0.3)	0	

	国際共同臨床試験 (426試験； n=429)			国際共同臨床試験 (581試験； n=352)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
内分泌障害(甲状腺機能障害)	180 (42.0)	7 (1.6)	64.5 [2 - 491]	172 (48.9)	5 (1.4)	84 [1 - 695]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	—	0	0	—
甲状腺機能亢進症	55 (12.8)	5 (1.2)		28 (8.0)	0	
甲状腺機能低下症	152 (35.4)	1 (0.2)		166 (47.2)	5 (1.4)	
甲状腺炎	11 (2.6)	1 (0.2)		2 (0.6)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	5 (1.2)	4 (0.9)	142 [61 - 245]	3 (0.9)	2 (0.6)	177 [170 - 398]
下垂体炎	5 (1.2)	4 (0.9)	—	2 (0.6)	1 (0.3)	—
下垂体機能低下症	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
内分泌障害(副腎機能障害)	13 (3.0)	3 (0.7)	168 [64 - 491]	18 (5.1)	4 (1.1)	270 [21 - 547]
副腎機能不全	12 (2.8)	3 (0.7)	—	17 (4.8)	4 (1.1)	—
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	0		1 (0.3)	0	
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	388 [388 - 388]	2 (0.6)	1 (0.3)	151.5 [27 - 276]
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
1型糖尿病	0	0		2 (0.6)	0	
腎機能障害^{*3}	26 (6.1)	10 (2.3)	116.5 [22 - 505]	22 (6.3)	12 (3.4)	246 [13 - 849]
急性腎障害	17 (4.0)	8 (1.9)	—	13 (3.7)	8 (2.3)	—
ネフローゼ症候群	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
腎不全	9 (2.1)	2 (0.5)		10 (2.8)	5 (1.4)	
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	0		0	0	
肺炎・膵外分泌機能不全	2 (0.5)	2 (0.5)	218.5 [64 - 373]	10 (2.8)	6 (1.7)	272.5 [22 - 500]
免疫性肺炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
肺炎	2 (0.5)	2 (0.5)		9 (2.6)	5 (1.4)	
急性肺炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
筋炎・横紋筋融解症	4 (0.9)	1 (0.2)	94 [9 - 239]	3 (0.9)	2 (0.6)	37 [3 - 56]
免疫性筋炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
筋炎	4 (0.9)	1 (0.2)		2 (0.6)	1 (0.3)	
重症筋無力症	4 (0.9)	2 (0.5)	40.5 [24 - 57]	1 (0.3)	1 (0.3)	21 [21 - 21]
重症筋無力症	4 (0.9)	2 (0.5)	—	0	0	—
筋無力症候群	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	31.5 [17 - 46]	4 (1.1)	3 (0.9)	114 [19 - 406]
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	—	3 (0.9)	2 (0.6)	—
心筋心膜炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	181 [181 - 181]	3 (0.9)	3 (0.9)	58 [19 - 443]
脳炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
ウイルス性脳炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
非感染性脳炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
硬膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
重度の胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	224 [224 - 224]	2 (0.6)	2 (0.6)	248 [21 - 475]
重度の胃炎*	1 (0.2)	1 (0.2)	—	2 (0.6)	2 (0.6)	—
ぶどう膜炎	2 (0.5)	0	10.5 [6 - 15]	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (0.5)	0	—	0	0	—
結核	1 (0.2)	1 (0.2)	427 [427 - 427]	0	0	—
肺外結核	1 (0.2)	1 (0.2)	—	0	0	—

	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)			国際共同臨床試験 (581試験; n=352)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	7 (1.6)	1 (0.2)	215 [1 - 293]	5 (1.4)	1 (0.3)	22 [1 - 127]
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)	—	0	0	—
薬物過敏症	1 (0.2)	0		0	0	
過敏症	3 (0.7)	0		0	0	
輸注関連過敏反応	0	0		1 (0.3)	0	
注入に伴う反応	2 (0.5)	0		4 (1.1)	1 (0.3)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

腎細胞癌における術後補助療法

キイトルーダ® 200mg を3週間間隔投与したKEYNOTE-564試験における検査スケジュール
(最大17回*投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル									中止時 来院
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清 β -hCG)	○										
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○										
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○		○		○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○		○
腫瘍画像評価	○	○(12週毎)									○

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、無作為割付け前72時間以内に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH、網状赤血球%)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査: 総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値、HCO₃⁻

尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

腫瘍画像評価: 治療期は無作為割付けから12週毎、治療終了後のフォローアップ期1年目は12週毎、2~4年目は16週毎、5年目以降は24週毎

*腎細胞癌における術後補助療法に対する用法及び用量では、投与期間は12ヵ月間までとされています。

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
MBIHH
ighigh
固結腸
形癌、直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

キイトルーダ[®] 200mgを3週間間隔及びアキシチニブを開始用量として5mg 1日2回投与した
KEYNOTE-426試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®]は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル												治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	中止時 来院
										サイクル13以降、 サイクル9-12の繰り返し				
バイタルサイン(安静時血圧など)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○					○				○				
Karnofsky Performance Status	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○													
凝固系検査(PT/INR)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価	○				○		○		○		○		○	

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧。1サイクル目は8日目に血圧及び脈拍のみ収集。服用前に毎回血圧を測定し、日誌に記録

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、単球絶対数、好酸球絶対数、好塩基球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、補正カルシウム(スクリーニング時のみ)、LDH、P、血糖値、HCO₃⁻

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

腫瘍画像評価：12週時及び54週まで6週毎、以降は12週毎

キイトルーダ[®] 200mgを3週間間隔及びレンバチニブ20mgを1日1回投与したKEYNOTE-581試験における
検査スケジュール(キイトルーダ[®]は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時 来院
		1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
バイタルサイン(安静時血圧など)	○	○	○	○	○	○	○	○
NYHA	○							
12誘導心電図	○	○		○		○		○
MUGA 又は心エコー	○							○
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○	○	○	○		○
尿検査	○		○	○	○	○	○	○
凝固系検査(INR)	○		○	○	○	○		○
甲状腺検査(FT ₄ 、TSH)	○	○(6週毎)						○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○			○		○		○
Karnofsky Performance Status	○			○		○		○
腫瘍画像評価	○	○(8週毎)						○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧。来院時以外の血圧を日誌で記録する場合がある。サイクル3以降、15日目は血圧モニタリングが必要な場合のみ来院

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数及び白血球分画(桿状核球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球)

血液生化学的検査：HCO₃⁻、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、ALP、AST、ALT、直接ビリルビン、総ビリルビン、尿素/BUN、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、血糖値、LDH、総蛋白、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、CPK

尿検査：糖、ヘモグロビン(又は血液)、ケトン体、pH、比重、尿蛋白(尿試験紙により尿蛋白が2+以上の場合、24時間蓄尿又は尿蛋白/クレアチニン比により24時間での尿蛋白排泄量を測定。サイクル3以降、15日目は尿蛋白モニタリングが必要な場合のみ来院)

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

● 治療選択に際して

腎細胞癌における術後補助療法

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-564試験) では、腎摘除術又は腎部分切除術後の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性が検討されました。組入れ基準として設定された再発リスクの詳細及び再発リスク別の無病生存期間 (DFS) に関する事後的な部分集団解析の結果は以下の通りでした (データカットオフ日: 2020年12月14日)。

部分集団の探索的な解析であること及びイベント数が少ない集団も存在するため結果の解釈には注意が必要ですが、腎細胞癌における術後補助療法として本剤を投与する際には、以下の情報も参考にしてください。

再発リスクの詳細及び再発リスク別 DFS (ITT*1集団)

再発リスク	再発リスク詳細	治療群	例数	イベント数	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI]*2
全体集団	中～高度、高度、M1 NED	本剤群	496	109	NR [NR, NR]	0.68*3 [0.53, 0.87]
		プラセボ群	498	151	NR [NR, NR]	
中～高度	pT2、Grade 4又は肉腫様変化を伴う、N0かつM0	本剤群	18	8	NR [8.7, NR]	0.78 [0.31, 1.98]
		プラセボ群	19	10	20.3 [7.8, NR]	
	pT3、Grade問わず、N0かつM0	本剤群	404	75	NR [NR, NR]	0.75 [0.55, 1.01]
		プラセボ群	414	100	NR [NR, NR]	
高度	pT4、Grade問わず、N0かつM0	本剤群	11	4	NR [5.6, NR]	0.77 [0.19, 3.09]
		プラセボ群	11	4	NR [2.8, NR]	
	pT問わず、Grade問わず、N1かつM0	本剤群	29	15	19.7 [8.6, NR]	0.54 [0.27, 1.08]
		プラセボ群	25	18	8.3 [2.9, 19.3]	
M1 NED	原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後1年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者	本剤群	29	7	NR [25.7, NR]	0.29 [0.12, 0.69]
		プラセボ群	29	19	11.6 [7.2, 25.6]	

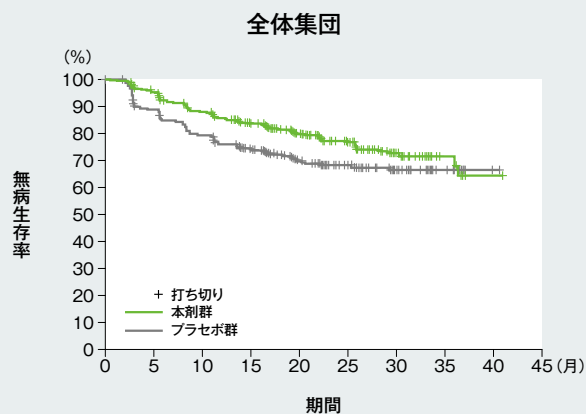
NR: 未到達、CI: 信頼区間

*1: 無作為化されたすべての患者。ただし、pT1、Grade 1、N0、M0の症例1例及びpT2、Grade 2又は3、N0、M0の症例4例は含まれない。

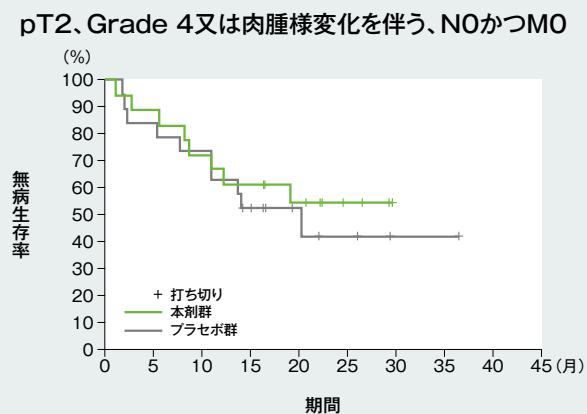
*2: 投与群を共変量とするタイデータにEfron法を用いたCox比例ハザードモデルに基づく

*3: 層別ログランク検定 [片側] $p=0.0010$

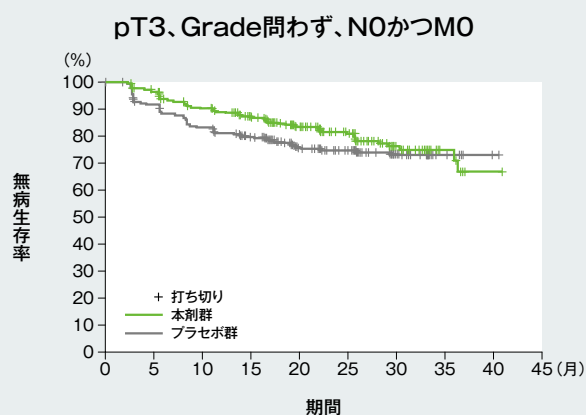
再発リスク別DFSのKaplan-Meier曲線 (ITT*集団)



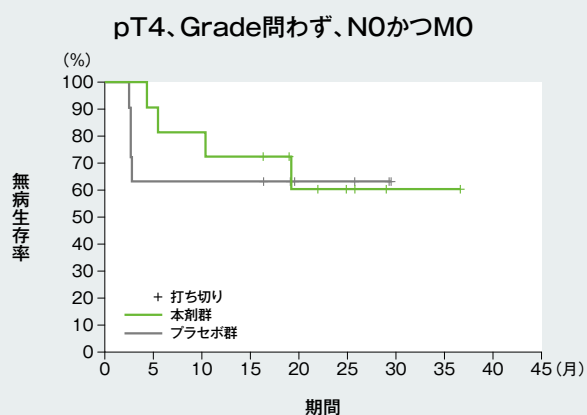
at risk数										
本剤群	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ群	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0



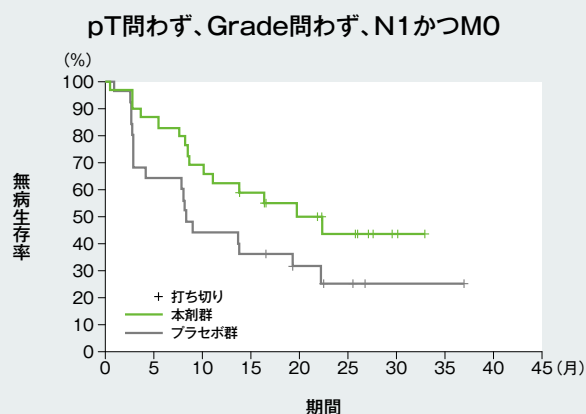
at risk数										
本剤群	18	16	13	11	8	4	0	0	0	0
プラセボ群	19	16	14	9	5	3	1	1	0	0



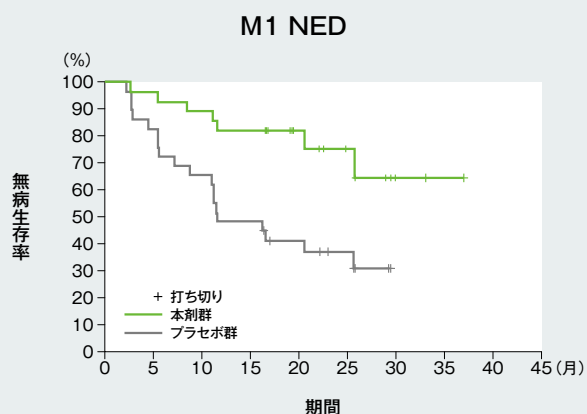
at risk数										
本剤群	404	375	343	310	194	128	56	19	1	0
プラセボ群	414	373	338	302	186	129	54	17	1	0



at risk数										
本剤群	11	10	9	8	5	3	1	1	0	0
プラセボ群	11	7	7	7	3	3	0	0	0	0



at risk数										
本剤群	29	25	20	15	10	7	2	0	0	0
プラセボ群	25	16	11	9	5	3	1	1	0	0



at risk数										
本剤群	29	27	25	23	12	7	2	1	0	0
プラセボ群	29	24	19	14	10	7	0	0	0	0

*無作為化されたすべての患者

● アキシチニブまたはレンバチニブとの併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法

アキシチニブ併用時

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-426試験)時に規定されていた以下の因果関係評価及び対処法を参考にしてください。

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10～40の対処法を参考に検討してください。キイトルーダ®及びアキシチニブとの関連が疑われる場合は因果関係の評価を最初に行うことが重要です。アキシチニブは半減期が短く1日2回連日投与であるため、アキシチニブを休薬し因果関係を確認する方法があります。

- 副腎皮質ホルモン剤を投与せずにアキシチニブの休薬により有害事象が迅速に回復した場合、他の要因を除外した上でアキシチニブとの関連性が考えられます。
- 有害事象がアキシチニブの休薬により迅速に反応せず、その後の副腎皮質ホルモン剤により反応した場合(甲状腺機能低下症及び1型糖尿病は除く)、キイトルーダ®による免疫関連の副作用であることが考えられます。

なお、AST/ALT増加時は下記も参考にしてください。

〈AST/ALT増加時〉

基準値上限の3倍以上のAST/ALT増加に対する対処法

- 迅速にキイトルーダ®及びアキシチニブ、並びに他に関連が疑われる併用薬を休薬する。
- 副腎皮質ホルモン剤による治療開始を検討する。特に以下の場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与する。
 - 臨床的に重要な肝機能障害^{※1}がある場合
 - AST/ALT増加が持続している又はさらに増加している場合
- AST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又はベースライン値に回復するまで肝機能検査を頻回に実施する^{※2}。
- キイトルーダ®及びアキシチニブの投与再開を検討する。

初回のAST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又はベースライン値まで回復し、肝機能障害の徴候や症状がないことを確認後、次の「キイトルーダ®及びアキシチニブの休薬・中止並びに再開規定」を参考にいずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を検討する。

※1：AST/ALT増加が基準値上限の3倍を超え、同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍以上(胆道閉塞を除く)又はPT/INRが基準値上限の1.5倍以上。

※2：24～72時間以内に再検査を行い、前回検査時から10%を超えて減少するまでは週2回、10%を超えて減少した後は基準値上限の2倍以下又はベースライン値に回復するまで週1回の検査の実施を検討する。

頭頸部癌^{† ‡}

† 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
‡ 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	18 (6.0)	5 (1.7)	148 [16 - 611]
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)	—
器質性肺炎	1 (0.3)	0	
肺臓炎	16 (5.3)	4 (1.3)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	6 (2.0)	5 (1.7)	138 [41 - 645]
大腸炎	1 (0.3)	0	—
重度の下痢*	2 (0.7)	2 (0.7)	
腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)	
腸閉塞	2 (0.7)	2 (0.7)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.3)	1 (0.3)	346 [346 - 346]
多形紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	—
神経障害^{*2}	1 (0.3)	0	60 [60 - 60]
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	40 (13.3)	14 (4.7)	65.5 [1 - 693]
肝機能障害**	40 (13.3)	14 (4.7)	—
自己免疫性肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	59 (19.7)	1 (0.3)	86 [2 - 685]
甲状腺機能亢進症	8 (2.7)	1 (0.3)	—
甲状腺機能低下症	54 (18.0)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	1 (0.3)	1 (0.3)	295 [295 - 295]
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	1 (0.3)	1 (0.3)	165 [165 - 165]
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	—
腎機能障害^{*3}	10 (3.3)	5 (1.7)	97 [5 - 652]
急性腎障害	8 (2.7)	4 (1.3)	—
腎不全	1 (0.3)	0	
尿細管間質性腎炎	2 (0.7)	1 (0.3)	
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (1.0)	0	317 [29 - 367]
膵不全	1 (0.3)	0	—
膵炎	1 (0.3)	0	
急性膵炎	1 (0.3)	0	
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.3)	1 (0.3)	10 [10 - 10]
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	15 [15 - 15]
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	—

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
MBIHH
ighigh
固結固
形腸形
癌、癌、
直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	4 (1.3)	2 (0.7)	83.5 [1 - 437]
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)	—
過敏症	2 (0.7)	1 (0.3)	
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (689試験 術前・術後補助療法; n=361)			国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	20 (5.5)	6 (1.7)	160.5 [33 - 317]	15 (5.4)	4 (1.4)	154 [14 - 461]
間質性肺疾患	2 (0.6)	1 (0.3)	—	3 (1.1)	2 (0.7)	—
肺臓炎	19 (5.3)	5 (1.4)		12 (4.3)	2 (0.7)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	24 (6.6)	21 (5.8)	84 [19 - 306]	13 (4.7)	9 (3.3)	93 [6 - 319]
大腸炎	9 (2.5)	8 (2.2)	—	6 (2.2)	1 (0.4)	—
顕微鏡的大腸炎	0	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
重度の下痢*	9 (2.5)	9 (2.5)		7 (2.5)	7 (2.5)	
小腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)		0	0	
イレウス	2 (0.6)	1 (0.3)		0	0	
麻痺性イレウス	3 (0.8)	2 (0.6)		0	0	
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
大腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
亜イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
重度の皮膚障害※1	3 (0.8)	1 (0.3)	43 [32 - 81]	0	0	—
多形紅斑	3 (0.8)	1 (0.3)	—	0	0	—
神経障害※2	6 (1.7)	0	75.5 [20 - 337]	16 (5.8)	0	108 [7 - 303]
末梢性ニューロパチー	6 (1.7)	0	—	16 (5.8)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	114 (31.6)	37 (10.2)	56 [1 - 353]	53 (19.2)	8 (2.9)	53 [1 - 688]
肝機能障害**	114 (31.6)	37 (10.2)	—	53 (19.2)	8 (2.9)	—
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
肝炎	1 (0.3)	0		0	0	
急性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
免疫性肝炎	5 (1.4)	5 (1.4)		0	0	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	109 (30.2)	0	119 [1 - 452]	48 (17.4)	0	70.5 [1 - 677]
甲状腺機能亢進症	32 (8.9)	0	—	13 (4.7)	0	—
甲状腺機能低下症	89 (24.7)	0		42 (15.2)	0	
甲状腺炎	2 (0.6)	0		1 (0.4)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	2 (0.6)	1 (0.3)	51.5 [45 - 58]	1 (0.4)	1 (0.4)	110 [110 - 110]
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.4)	1 (0.4)	—
下垂体機能低下症	1 (0.3)	0		0	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	6 (1.7)	4 (1.1)	89.5 [50 - 163]	0	0	—
副腎機能不全	6 (1.7)	4 (1.1)	—	0	0	—

	国際共同臨床試験 (689試験 術前・術後補助療法; n=361)			国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
腎機能障害^{※3}	22 (6.1)	10 (2.8)	115 [16 - 380]	26 (9.4)	6 (2.2)	33.5 [3 - 197]
急性腎障害	16 (4.4)	7 (1.9)	—	18 (6.5)	5 (1.8)	—
急性糸球体腎炎	1 (0.3)	0		0	0	
腎不全	4 (1.1)	2 (0.6)		8 (2.9)	1 (0.4)	
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
肺炎・脾外分泌機能不全	5 (1.4)	3 (0.8)	226 [113 - 377]	1 (0.4)	1 (0.4)	21 [21 - 21]
自己免疫性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
肺炎	3 (0.8)	1 (0.3)		0	0	
急性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.3)	0	11 [11 - 11]	0	0	—
筋炎	1 (0.3)	0	—	0	0	—
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	28 [28 - 28]	1 (0.4)	1 (0.4)	347 [347 - 347]
自己免疫性心筋炎	0	0	—	1 (0.4)	1 (0.4)	—
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	187 [187 - 187]	0	0	—
虹彩毛様体炎	1 (0.3)	0	—	0	0	—
血管炎	0	0	—	5 (1.8)	1 (0.4)	53 [1 - 164]
血管炎	0	0	—	5 (1.8)	1 (0.4)	—
結核	0	0	—	1 (0.4)	0	224 [224 - 224]
肺結核	0	0	—	1 (0.4)	0	—
Infusion reaction	4 (1.1)	0	148.5 [1 - 305]	6 (2.2)	2 (0.7)	133.5 [1 - 233]
薬物過敏症	1 (0.3)	0	—	1 (0.4)	0	—
過敏症	2 (0.6)	0		2 (0.7)	1 (0.4)	
注入に伴う反応	1 (0.3)	0		3 (1.1)	1 (0.4)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
BiiH
BiiH
HiiH
ghgh
固固
形形
腸腸
癌癌
・直
腸腸
癌癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

● 臨床試験における検査スケジュール

局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

キイトルーダ®200mgを3週間間隔及び放射線療法±シスプラチンを表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-689試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は術前補助療法期は2回、術後補助療法期は15回投与)

観察項目	治療開始前	術前補助療法期		手術 *1	術後補助療法期								治療終了 中止時来院
		キイトルーダ® 3週間間隔			キイトルーダ® 3週間間隔+放射線療法 ±シスプラチン*23週間間隔				キイトルーダ®3週間間隔				
		治療サイクル 1	治療サイクル 2		治療サイクル 1	治療サイクル 2	治療サイクル 3	治療サイクル 4	治療サイクル 5	治療サイクル 6-15			
		1日目	1日目		1日目	8、15 日目	1日目	8、15 日目	1日目	1日目	1日目	1日目	
バイタルサイン*3	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○												
ECOG Performance Status*3	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○			○								
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○												
血液学的検査*3	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査*3	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○		○				○(2ヵ月毎)				○
甲状腺検査(TSH、FT ₃ 及びFT ₄)	○		○				○			○(3サイクル毎)			○
腫瘍画像評価	○		○*4									○*5	

*1 手術前の安全性調査と手術後の安全性フォローアップを実施

*2 再発リスクが高いと判断された患者[外科的切除検体の断端陽性(1mm未満)又はリンパ節外浸潤陽性]のみ投与

*3 放射線療法+シスプラチン投与中は週1回、その後は各サイクルの投与前に実施

*4 手術前の腫瘍画像評価は治療サイクル2の終了後、無作為割付け後6週目頃、手術前14日以内に実施

*5 放射線療法±シスプラチン投与終了の12週後、以降3年目終了時まで3ヵ月毎、5年目終了時まで6ヵ月毎

バイタルサイン: 体温、脈拍数、呼吸数、血圧、体重

妊娠検査: 妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び毎月毎に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV, MCH)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数)

血液生化学的検査: BUN/尿素、クレアチニン、CCr/GFR、グルコース(非空腹時)、アルブミン、K、HCO₃⁻(標準手順として測定可能な場合)、Na、Ca、AST/SGOT、CI、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg

尿検査: 比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

キイトルーダ®200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-048試験における検査スケジュール(最大24ヵ月間投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル(1サイクル21日間)						治療 終了
		1	2	3	4	5	6	中止時 来院
						サイクル6以降、 サイクル5-6の 繰り返し		
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○							
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○							
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○	
腫瘍画像評価①	○				○		○	○

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査: 総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、HCO₃⁻、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN/尿素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値

尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①: 9週以降6週毎、12ヵ月経過後は9週毎

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-689試験)

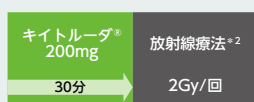
術前補助療法期	手術	術後補助療法期 (15サイクル)	
単独投与 (2サイクル)		併用投与 (3サイクル)	単独投与 (12サイクル)
キイトルーダ®*		キイトルーダ® + 放射線療法 ± シスプラチン (下図参照) ・放射線療法の開始が遅れる場合、キイトルーダ® 単独投与を先行して4回まで受けることができる	キイトルーダ®

*キイトルーダ®は、術前・術後補助療法期を通じて計17サイクル投与することが規定されていた

術後補助療法期 併用投与時：1日目の投与スケジュール例

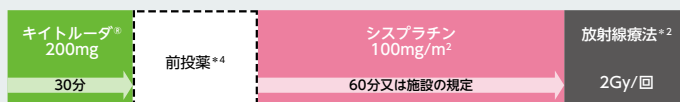
低リスク患者*1

キイトルーダ®
+
放射線療法



高リスク患者*3又は肉眼的残存病変を有する患者

キイトルーダ®
+
放射線療法
+
シスプラチン



*1 外科的切除検体の断端陽性 (1mm未満) が認められない及びリンパ節外浸潤が認められない患者

*2 放射線療法は、IMRT (強度変調放射線療法) 又はVMAT (強度変調回転放射線療法) による実施が規定されていた。総線量は以下のとおりであった

低リスク患者: 60Gy/30回

高リスク患者: 66Gy/33回

肉眼的残存病変を有する患者: 70Gy/35回

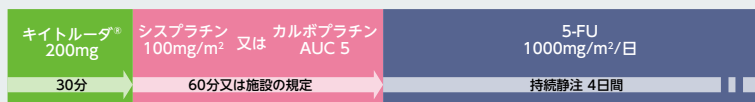
*3 外科的切除検体の断端陽性又はリンパ節外浸潤陽性の患者

*4 施設の手順及びガイドラインに従うことと規定されていた

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-048試験)

投与スケジュール例 (1~6サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
又は
カルボプラチン
+
5-FU



投与順序に関して、プラチナ製剤及び5-FUは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

● 治療選択に際して

局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-689試験) では、臨床病期Ⅲ又はⅣ A の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に術前・術後補助療法*としての本剤の有効性及び安全性が検討されました。無イベント生存期間 (EFS) ならびに全生存期間 (OS) に関するPD-L1発現状況 (CPS) 別の部分集団解析 (探索的な解析を含む) の結果は以下の通りでした (中間解析時のデータカットオフ日: 2024年7月25日)。

▶ Q&A 4 (P.132参照)

*術前補助療法として本剤を単独投与し、術後補助療法として本剤と放射線療法±シスプラチンを併用後に本剤単独投与

PD-L1発現状況別EFS

PD-L1発現	治療群	例数	イベント数(%)	中央値[95%CI]、月	ハザード比 [95%CI]	交互作用の <i>p</i> 値 (両側)* ¹
ITT集団* ^{2,3}	本剤群* ⁴	363	136(37.5)	51.8[37.5, NE]	0.73 [0.58, 0.92]* ⁶	—
	対照群* ⁵	351	159(45.3)	30.4[21.8, 50.1]		
CPS≥1* ²	本剤群	347	128(36.9)	59.7[37.9, NE]	0.70 [0.55, 0.89]* ⁶	—
	対照群	335	156(46.6)	29.6[19.5, 41.9]		
CPS<1	本剤群	13	5(38.5)	NE[10.0, NE]	2.57 [0.50, 13.36]* ⁷	0.2213
	対照群	14	2(14.3)	NE[12.9, NE]		
1≤CPS<10	本剤群	113	43(38.1)	37.9[24.8, NE]	0.80 [0.53, 1.21]* ⁷	
	対照群	104	49(47.1)	30.3[13.8, NE]		
CPS≥10* ²	本剤群	234	85(36.3)	59.7[41.1, NE]	0.66 [0.49, 0.87]* ⁷	
	対照群	231	107(46.3)	26.9[18.3, 51.5]		

CI: 信頼区間 NE: Not Estimated

*1: ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

*2: 主要評価項目

*3: 無作為化されたすべての患者

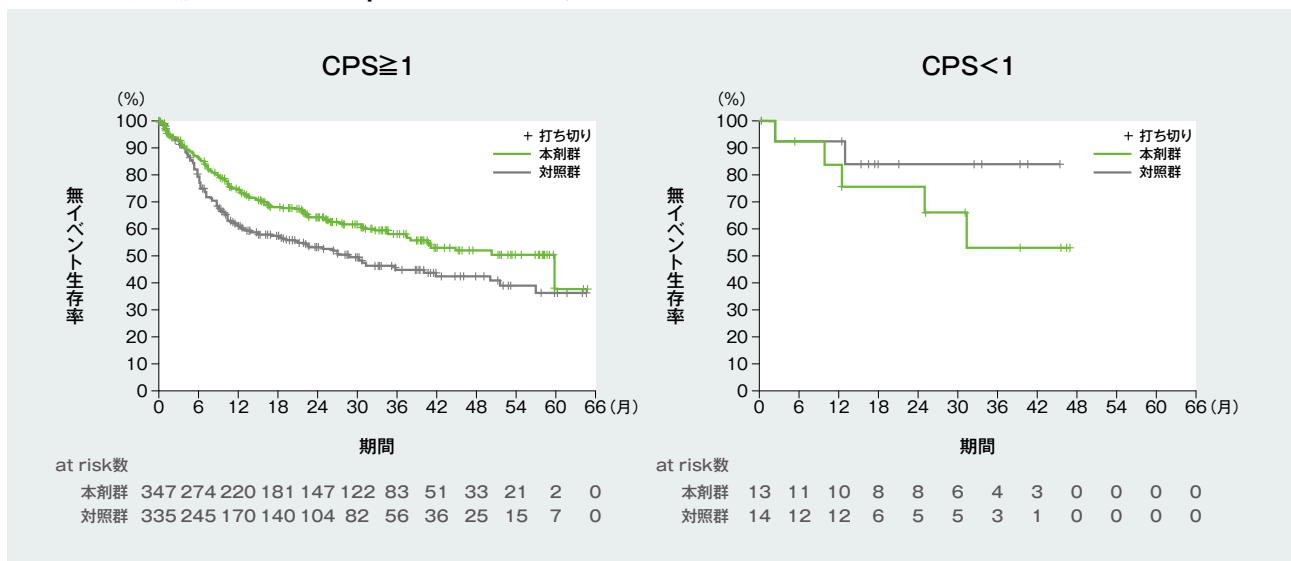
*4: 術前補助療法として本剤を単独投与し、術後補助療法として本剤と放射線療法±シスプラチンを併用後に本剤単独投与

*5: 術後補助療法として放射線療法±シスプラチンを併用投与

*6: 無作為化に用いた層別因子 (原発腫瘍部位及び病期) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

*7: 非層別Cox比例ハザードモデル

PD-L1発現状況別EFSのKaplan-Meier曲線



PD-L1発現	治療群	例数	イベント数(%)	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI]	交互作用のp値 (両側) ^{*1}	
ITT集団 ^{*2,3}	本剤群 ^{*4}	363	113(31.1)	NE[61.9, NE]	0.76 [0.59, 0.98] ^{*6}	—	
	対照群 ^{*5}	351	131(37.3)	61.8[50.1, NE]			
CPS $\geq$ 1 ^{*2}	本剤群	347	106(30.5)	NE[NE, NE]	0.72 [0.56, 0.94] ^{*6}	—	
	対照群	335	128(38.2)	61.8[49.2, NE]			
CPS<1	本剤群	13	4(30.8)	NE[24.9, NE]	1.73 [0.32, 9.54] ^{*7}	0.5194	
	対照群	14	2(14.3)	NE[NE, NE]			
1 $\leq$ CPS<10	本剤群	113	33(29.3)	NE[48.6, NE]	0.70 [0.44, 1.11] ^{*7}		
	対照群	104	39(37.5)	53.8[41.9, NE]			
CPS $\geq$ 10 ^{*2}	本剤群	234	73(31.2)	NE[NE, NE]	0.73 [0.54, 1.00] ^{*7}		
	対照群	231	89(38.5)	61.8[49.2, NE]			

*7: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-048試験)では、化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に本剤単独療法又は本剤と化学療法との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析を含む)の結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2018年6月13日)。

▶ Q&A 4 (P.132参照)

本剤単独群のPD-L1発現状況別OS

PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用の <i>p</i> 値
ITT集団*1	本剤単独群	301	11.6[10.5, 13.6]	0.85[0.71, 1.03]*3	—
	対照群*2	300	10.7[9.3, 11.7]		
CPS<1	本剤単独群	44	7.9[4.7, 13.6]	1.37[0.86, 2.20]*4	0.028
	対照群	45	11.3[9.1, 15.9]		
1≤CPS<20	本剤単独群	124	10.8[9.0, 12.6]	0.90[0.68, 1.18]*4	
	対照群	133	10.1[8.7, 12.1]		
CPS≥20	本剤単独群	133	14.9[11.6, 21.5]	0.61[0.45, 0.83]*3	
	対照群	122	10.7[8.8, 12.8]		

CI:信頼区間

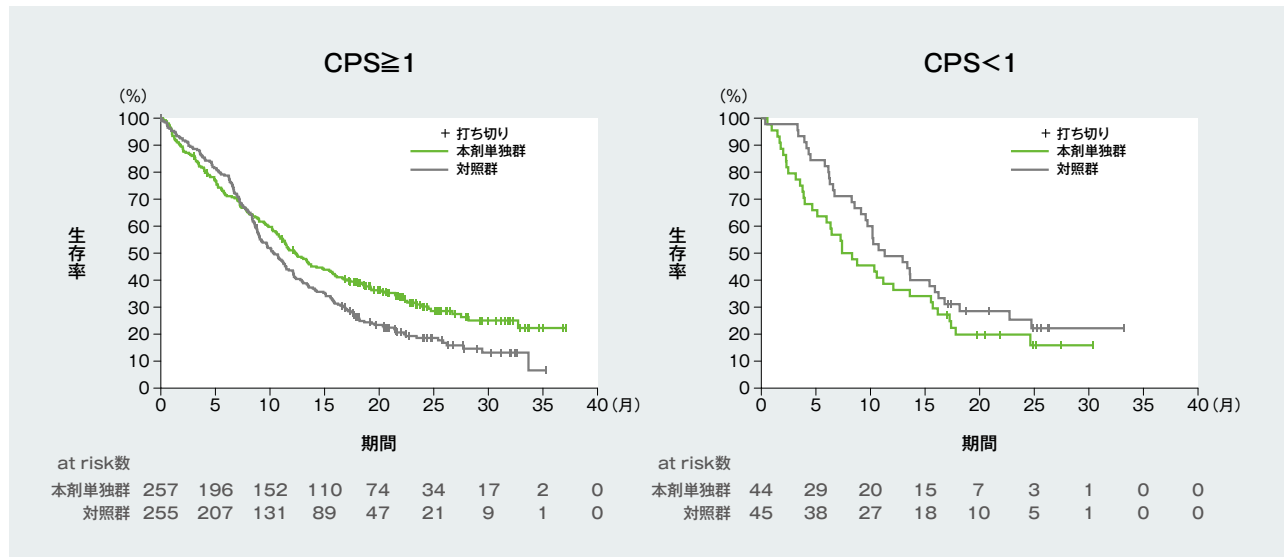
*1:無作為化されたすべての患者

*2:セツキシマブ、プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及び5-FU併用療法

*3:層別Cox比例ハザードモデル[ECOG PS(0, 1)及びHPV感染(陽性、陰性)を層別因子とする]

*4:非層別Cox比例ハザードモデル(探索的解析)

本剤単独群のPD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線



PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用のp値	
ITT集団*1	本剤＋化学療法併用群*2	281	13.0[10.9, 14.7]	0.77[0.63, 0.93]*4	—	
	対照群*3	278	10.7[9.3, 11.7]			
CPS<1	本剤＋化学療法併用群	39	11.3[9.5, 14.0]	1.07[0.66, 1.74]*5	0.25	
	対照群	43	10.7[8.5, 15.9]			
1≤CPS<20	本剤＋化学療法併用群	116	12.7[9.4, 15.3]	0.75[0.57, 1.01]*5		
	対照群	125	9.9[8.6, 11.5]			
CPS≥20	本剤＋化学療法併用群	126	14.7[10.3, 19.3]	0.69[0.51, 0.94]*4		
	対照群	110	11.0[9.2, 13.0]			

*5: 非層別 Cox 比例ハザードモデル (探索的解析)

CPS ≥ 1

生存率 (%)

期間 (月)

at risk数

	0	5	10	15	20	25	30	35	40
本剤+化学療法併用群	242	197	144	109	67	36	9	1	0
対照群	235	191	122	83	42	16	5	1	0

CPS < 1

生存率 (%)

期間 (月)

at risk数

	0	5	10	15	20	25	30	35	40
本剤+化学療法併用群	39	30	25	13	8	4	1	0	0
対照群	43	36	25	17	9	4	0	0	0

食道癌[†]

† 根治切除不能な進行・再発の食道癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (181試験 CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団; n=85)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	8 (9.4)	1 (1.2)	67 [23 - 188]
間質性肺疾患	1 (1.2)	0	—
肺臓炎	7 (8.2)	1 (1.2)	
重度の皮膚障害^{※1}	1 (1.2)	0	98 [98 - 98]
多形紅斑	1 (1.2)	0	—
神経障害^{※2}	2 (2.4)	1 (1.2)	61.5 [31 - 92]
ギラン・バレー症候群	1 (1.2)	1 (1.2)	—
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0	
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	13 (15.3)	4 (4.7)	55 [13 - 179]
肝機能障害*	13 (15.3)	4 (4.7)	—
自己免疫性肝炎	2 (2.4)	2 (2.4)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	8 (9.4)	0	65 [43 - 127]
甲状腺機能亢進症	1 (1.2)	0	—
甲状腺機能低下症	8 (9.4)	0	
1型糖尿病	1 (1.2)	1 (1.2)	212 [212 - 212]
1型糖尿病	1 (1.2)	1 (1.2)	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (1.2)	1 (1.2)	54 [54 - 54]
筋炎	1 (1.2)	1 (1.2)	—
Infusion reaction	1 (1.2)	0	1 [1 - 1]
注入に伴う反応	1 (1.2)	0	—

有害事象名は MedDRA version 28.0 に基づく

※1 重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害 (ギラン・バレー症候群等)

* AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

併用投与時

	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	23 (6.2)	9 (2.4)	149 [3 - 616]
間質性肺疾患	2 (0.5)	2 (0.5)	—
肺臓炎	21 (5.7)	7 (1.9)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	25 (6.8)	20 (5.4)	48 [5 - 489]
自己免疫性大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—
大腸炎	6 (1.6)	3 (0.8)	
重度の下痢*	16 (4.3)	16 (4.3)	
小腸炎	1 (0.3)	0	
腸炎	1 (0.3)	0	
神経障害^{※1}	37 (10.0)	1 (0.3)	136 [1 - 265]
末梢性ニューロパチー	37 (10.0)	1 (0.3)	—

	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	90 (24.3)	24 (6.5)	48.5 [1 - 652]
肝機能障害**	90 (24.3)	24 (6.5)	—
自己免疫性肝炎	2 (0.5)	2 (0.5)	
肝炎	3 (0.8)	3 (0.8)	
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	53 (14.3)	1 (0.3)	113 [21 - 540]
グレーブス病	1 (0.3)	1 (0.3)	—
甲状腺機能亢進症	20 (5.4)	0	
甲状腺機能低下症	40 (10.8)	0	
甲状腺炎	1 (0.3)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	3 (0.8)	1 (0.3)	196 [174 - 455]
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—
下垂体機能低下症	2 (0.5)	0	
内分泌障害 (副腎機能障害)	4 (1.1)	2 (0.5)	224 [1 - 431]
副腎機能不全	4 (1.1)	2 (0.5)	—
1型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	126 [126 - 126]
1型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	—
腎機能障害※2	21 (5.7)	10 (2.7)	28 [2 - 517]
急性腎障害	18 (4.9)	10 (2.7)	—
腎不全	4 (1.1)	0	
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	2 (0.5)	0	114 [42 - 186]
膵炎	2 (0.5)	0	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)	38 [38 - 38]
ミオパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	—
血管炎	6 (1.6)	0	40 [1 - 85]
血管炎	6 (1.6)	0	—
Infusion reaction	6 (1.6)	1 (0.3)	25.5 [1 - 567]
過敏症	2 (0.5)	0	—
注入に伴う反応	4 (1.1)	1 (0.3)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 神経障害 (ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ®200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-590試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル								治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6	7	8 以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○									
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清)	○									
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○									
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○		○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○	○
腫瘍画像評価	○	○(9週毎)								○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、HCO₃⁻、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

KEYNOTE-181試験における検査スケジュール(KEYNOTE-590試験と異なる点を記載)

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。各治療サイクルの検査は投与前72時間以内に実施

血液生化学的検査：上記にLDHを追加。Pは測定せず

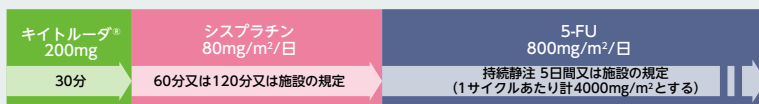
● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-590試験)
投与スケジュール例(1~6サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
5-FU



投与順序に関して、シスプラチン及び5-FUは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

トリプルネガティブ乳癌^{†‡}

[†] PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
[‡] ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)			国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	17 (2.2)	7 (0.9)	167 [22 - 537]	3 (1.4)	2 (0.9)	106 [50 - 185]
間質性肺疾患	1 (0.1)	0	—	0	0	—
肺臓炎	16 (2.0)	7 (0.9)		3 (1.4)	2 (0.9)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	37 (4.7)	29 (3.7)	81 [1 - 461]	8 (3.7)	6 (2.7)	135 [10 - 469]
自己免疫性大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
大腸炎	8 (1.0)	5 (0.6)		2 (0.9)	1 (0.5)	
重度の下痢*	25 (3.2)	25 (3.2)		5 (2.3)	5 (2.3)	
小腸炎	1 (0.1)	0		0	0	
腸炎	4 (0.5)	0		1 (0.5)	0	
重度の皮膚障害 ^{*1}	7 (0.9)	3 (0.4)	261 [7 - 479]	0	0	—
多形紅斑	5 (0.6)	2 (0.3)	—	0	0	—
類天疱瘡	1 (0.1)	0		0	0	
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.1)	1 (0.1)		0	0	
神経障害 ^{*2}	163 (20.8)	15 (1.9)	50 [2 - 410]	28 (12.8)	2 (0.9)	67 [8 - 373]
末梢性ニューロパチー	163 (20.8)	15 (1.9)	—	28 (12.8)	2 (0.9)	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝 炎・硬化性胆管炎	327 (41.8)	80 (10.2)	43 [1 - 548]	79 (36.1)	32 (14.6)	39 [1 - 619]
肝機能障害**	327 (41.8)	80 (10.2)	—	79 (36.1)	32 (14.6)	—
自己免疫性肝炎	3 (0.4)	3 (0.4)		1 (0.5)	1 (0.5)	
肝炎	4 (0.5)	2 (0.3)		2 (0.9)	2 (0.9)	
免疫性肝炎	5 (0.6)	4 (0.5)		1 (0.5)	0	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	151 (19.3)	8 (1.0)	100 [7 - 510]	48 (21.9)	2 (0.9)	95 [19 - 707]
自己免疫性甲状腺炎	8 (1.0)	2 (0.3)	—	0	0	—
甲状腺機能亢進症	41 (5.2)	2 (0.3)		11 (5.0)	0	
甲状腺機能低下症	118 (15.1)	4 (0.5)		44 (20.1)	2 (0.9)	
甲状腺炎	8 (1.0)	0		3 (1.4)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	15 (1.9)	10 (1.3)	130 [73 - 271]	0	0	—
下垂体炎	10 (1.3)	8 (1.0)	—	0	0	—
下垂体機能低下症	5 (0.6)	2 (0.3)		0	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	20 (2.6)	8 (1.0)	175.5 [100 - 383]	2 (0.9)	0	239 [105 - 373]
副腎機能不全	20 (2.6)	8 (1.0)	—	2 (0.9)	0	—
1型糖尿病	4 (0.5)	4 (0.5)	84.5 [22 - 253]	0	0	—
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
1型糖尿病	4 (0.5)	3 (0.4)		0	0	
腎機能障害 ^{*3}	25 (3.2)	18 (2.3)	99 [31 - 544]	4 (1.8)	3 (1.4)	520.5 [86 - 718]
急性腎障害	17 (2.2)	11 (1.4)	—	4 (1.8)	3 (1.4)	—
腎不全	4 (0.5)	3 (0.4)		0	0	
尿細管間質性腎炎	4 (0.5)	4 (0.5)		0	0	

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)			国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (0.6)	5 (0.6)	126 [82 - 549]	1 (0.5)	1 (0.5)	105 [105 - 105]
膵炎	4 (0.5)	4 (0.5)	—	1 (0.5)	1 (0.5)	—
急性膵炎	2 (0.3)	2 (0.3)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	4 (0.5)	0	155 [56 - 291]	1 (0.5)	1 (0.5)	157 [157 - 157]
ミオパチー	1 (0.1)	0	—	0	0	—
筋炎	3 (0.4)	0		1 (0.5)	1 (0.5)	
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	358 [358 - 358]	0	0	—
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	211 [183 - 370]	1 (0.5)	1 (0.5)	30 [30 - 30]
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	—	1 (0.5)	1 (0.5)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	3 (0.4)	2 (0.3)	46 [35 - 475]	1 (0.5)	1 (0.5)	48 [48 - 48]
自己免疫性脳炎	2 (0.3)	2 (0.3)	—	0	0	—
無菌性髄膜炎	1 (0.1)	0		1 (0.5)	1 (0.5)	
重篤な血液障害^{※4}	2 (0.3)	1 (0.1)	96 [84 - 108]	0	0	—
溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
免疫性血小板減少症	1 (0.1)	0		0	0	
重度の胃炎	2 (0.3)	2 (0.3)	111 [81 - 141]	0	0	—
重度の胃炎*	2 (0.3)	2 (0.3)	—	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (0.3)	0	99 [78 - 120]	1 (0.5)	0	35 [35 - 35]
虹彩毛様体炎	1 (0.1)	0	—	0	0	—
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0		1 (0.5)	0	
血管炎	4 (0.5)	0	127.5 [1 - 201]	1 (0.5)	0	28 [28 - 28]
血管炎	4 (0.5)	0	—	1 (0.5)	0	—
Infusion reaction	141 (18.0)	21 (2.7)	16 [1 - 458]	11 (5.0)	0	147 [1 - 519]
アナフィラキシー反応	4 (0.5)	2 (0.3)	—	0	0	—
サイトカイン放出症候群	3 (0.4)	3 (0.4)		0	0	
薬物過敏症	20 (2.6)	3 (0.4)		1 (0.5)	0	
過敏症	40 (5.1)	3 (0.4)		6 (2.7)	0	
注入に伴う反応	79 (10.1)	9 (1.1)		4 (1.8)	0	
血清病	1 (0.1)	1 (0.1)		0	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及び併用化学療法を表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-522試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は術前薬物療法期は8回、術後薬物療法期は9回投与)

観察項目	治療開始前	術前薬物療法期*1								根治手術*1	術後薬物療法期*1	早期中止時来院
		治療1				治療2					サイクル1-9	
		サイクル1		サイクル2-4		サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4		サイクル1-9	
		1日目	8、15日目	1日目	8、15日目	1日目	1日目	1日目	1日目		1日目	
キイトルーダ®の投与		✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓	
パクリタキセルの投与		✓	✓	✓	✓							
カルボプラチンの投与		✓	(✓)*2	✓	(✓)*2							
AC又はECの投与						✓	✓	✓	✓			
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○
12誘導心電図	○					○				○	○*3	○
心エコー/MUGA	○					○				○	○*3	○
ECOG Performance Status	○	○		○		○	○	○	○		○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○											
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○											○
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○			○		○			○	○		○
甲状腺検査(T3/FT3、FT4、TSH)	○					○						○
コルチゾール	○									○		
トロポニン、BNP	○									○		
LDH	○											○
疾患進行/再発の評価				○		○	○	○	○	○	○	○

AC:ドキシソピン塩酸塩+シクロホスファミド、EC:エピルビン塩酸塩+シクロホスファミド

*1 術前薬物療法期終了後、根治手術終了後及び術後薬物療法期終了後に30日安全性フォローアップを行う。

*2 カルボプラチンは、AUC 5の場合は3週毎に1回(1日目)、AUC 1.5の場合は毎週1回(1、8、15日目)投与する。

*3 術後薬物療法期の12誘導心電図、心エコー/MUGAは、サイクル4及び8の投与前に実施する。

バイタルサイン: 体温、脈拍、血圧、呼吸数

妊娠検査: 妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO₃⁻、Ca、Cl、クレアチニン/CCr、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN/尿素、尿酸

尿検査: 尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及びゲムシタピン+カルボプラチンを表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-355試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル										治療終了
		1		2		3		4		サイクル5以降、 サイクル1-4の 繰り返し	中止時 来院	
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	1/8日目		
キイトルーダ®の投与(3週間サイクル)		✓		✓		✓		✓		✓		
ゲムシタビン+カルボプラチンの投与(3週間サイクル)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図	○											
ECOG Performance Status	○	○		○		○		○		○	○	
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○											
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○											
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学的検査	○	○		○		○		○		○	○	
尿検査	○											
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○				○			○	
腫瘍画像評価①	○					○				○	○	

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及びタキサン(パクリタキセル又はnab-パクリタキセル*)を表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-355試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル													治療終了 中止時来院
		1			2			3			4			サイクル5以降、 サイクル1-4の 繰り返し	
		1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	1/8/15日目	
キイトルーダ®の投与(3週間サイクル)		✓			✓			✓			✓			✓	
タキサンの投与(4週間サイクル)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○														
ECOG Performance Status	○	○			○			○			○			○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○														
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○														
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○			○			○			○			○	○
尿検査	○														
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○				○						○				○
腫瘍画像評価①	○							○						○	○

*nab-パクリタキセル：パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧、呼吸数

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数(%でも可)、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO₃⁻、Ca、Cl、クレアチニン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN又は尿素、LDH、尿酸

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

①：8週後、16週後、24週後、以降最初の1年間は9週間毎、1年以降は12週間毎

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

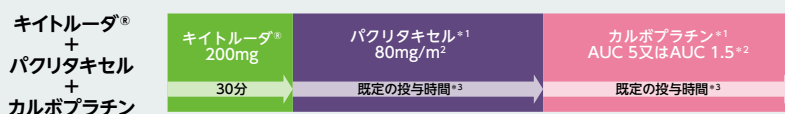
本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-522試験)

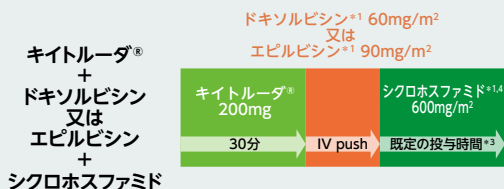
術前薬物療法期		手術	術後薬物療法期
治療1 (下図参照)	治療2 (下図参照)		キイトルーダ® 単剤*
キイトルーダ® +パクリタキセル +カルボプラチン	キイトルーダ® +AC 又は EC		

*根治手術後に放射線治療を必要とする場合、本剤は放射線治療と同時に、又は放射線治療終了2週間後に投与を開始する
AC: ドキソルビン塩酸塩+シクロホスファミド、EC: エピルビン塩酸塩+シクロホスファミド

術前薬物療法期[治療1]: 1日目の投与スケジュール例(1~4サイクル目)



術前薬物療法期[治療2]: 1日目の投与スケジュール例(5~8サイクル目)



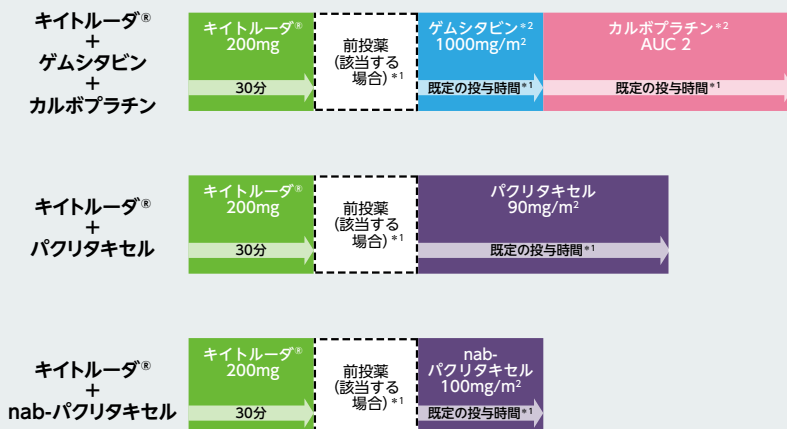
- *1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた
- *2 カルボプラチンAUC 5を投与する場合は3週毎に1回、AUC 1.5を投与する場合は毎週1回投与する
- *3 電子添文に従うことと規定されていた
- *4 無水物換算

好中球減少症の予防のため、G-CSF製剤を投与することが可能でした。G-CSF製剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

ドキソルビン: ドキシソルビン塩酸塩、エピルビン: エピルビン塩酸塩

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355試験)

キイトルーダ® と併用化学療法が同日投与の場合の投与スケジュール例



- *1 各国のガイドライン及び手順に従うことと規定されていた
- *2 投与順序に関して、ゲムシタビン及びカルボプラチンは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

nab-パクリタキセル: パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

● 治療期ごとの有害事象発現状況

トリプルネガティブ乳癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-522試験) における治療期ごとの有害事象発現状況は下表の通りでした。本試験では、術前薬物療法として本剤と化学療法 (パクリタキセル+カルボプラチンを4サイクル[治療1]、その後AC又はECを4サイクル[治療2]) を併用し、術後薬物療法として本剤単独を9サイクル投与する試験デザインであり、術前薬物療法のみ、術後薬物療法のみなど、一部の治療期を選択して投与することはできませんでした。KEYNOTE-522試験の安全性プロファイルは、本剤単独投与又は併用化学療法の既知の安全性プロファイルと概ね一致していました。

※ KEYNOTE-522試験における免疫関連など特に注目すべき有害事象の発現割合は、併合期 (術前薬物療法期+術後薬物療法期) で43.6%、術前薬物療法期で39.3%、術後薬物療法期で10.2%でした。免疫関連の有害事象及び Infusion reaction などの各事象の発現割合は、「注意を要する有害事象の発現状況」(P.89~90) をご参照ください。

術前薬物療法期 [治療1] においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	キイトルーダ [®] +パクリタキセル +カルボプラチン (n=783)		プラセボ+パクリタキセル +カルボプラチン (n=389)			キイトルーダ [®] +パクリタキセル +カルボプラチン (n=783)		プラセボ+パクリタキセル +カルボプラチン (n=389)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)		全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
全有害事象	774 (98.9)	525 (67.0)	388 (99.7)	241 (62.0)	腹痛	83 (10.6)	3 (0.4)	35 (9.0)	1 (0.3)
脱毛症	456 (58.2)	0	213 (54.8)	0	消化不良	83 (10.6)	2 (0.3)	43 (11.1)	0
悪心	414 (52.9)	17 (2.2)	196 (50.4)	2 (0.5)	ほてり	81 (10.3)	3 (0.4)	43 (11.1)	0
貧血	360 (46.0)	96 (12.3)	195 (50.1)	48 (12.3)	関節痛	80 (10.2)	2 (0.3)	43 (11.1)	0
好中球減少症	329 (42.0)	221 (28.2)	160 (41.1)	103 (26.5)	血小板減少症	78 (10.0)	6 (0.8)	45 (11.6)	0
疲労	295 (37.7)	24 (3.1)	133 (34.2)	3 (0.8)	口内炎	73 (9.3)	2 (0.3)	29 (7.5)	0
便秘	262 (33.5)	0	117 (30.1)	0	注入に伴う反応	73 (9.3)	8 (1.0)	25 (6.4)	2 (0.5)
下痢	245 (31.3)	15 (1.9)	115 (29.6)	5 (1.3)	浮動性めまい	71 (9.1)	0	32 (8.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	200 (25.5)	43 (5.5)	91 (23.4)	7 (1.8)	白血球減少症	70 (8.9)	20 (2.6)	36 (9.3)	9 (2.3)
発疹	180 (23.0)	9 (1.1)	64 (16.5)	1 (0.3)	尿路感染	67 (8.6)	6 (0.8)	33 (8.5)	1 (0.3)
頭痛	174 (22.2)	3 (0.4)	77 (19.8)	2 (0.5)	粘膜の炎症	61 (7.8)	1 (0.1)	23 (5.9)	0
無力症	169 (21.6)	16 (2.0)	90 (23.1)	6 (1.5)	ざ瘡様皮膚炎	57 (7.3)	2 (0.3)	12 (3.1)	0
好中球数減少	161 (20.6)	102 (13.0)	103 (26.5)	76 (19.5)	呼吸困難	55 (7.0)	2 (0.3)	34 (8.7)	3 (0.8)
嘔吐	152 (19.4)	7 (0.9)	60 (15.4)	1 (0.3)	上腹部痛	49 (6.3)	0	22 (5.7)	1 (0.3)
発熱	150 (19.2)	8 (1.0)	30 (7.7)	0	血小板数減少	48 (6.1)	7 (0.9)	27 (6.9)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	146 (18.6)	11 (1.4)	65 (16.7)	5 (1.3)	低カルウム血症	47 (6.0)	8 (1.0)	10 (2.6)	0
末梢性ニューロパチー	144 (18.4)	15 (1.9)	73 (18.8)	4 (1.0)	斑状丘疹状皮疹	47 (6.0)	13 (1.7)	18 (4.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	143 (18.3)	18 (2.3)	59 (15.2)	1 (0.3)	上気道感染	46 (5.9)	2 (0.3)	14 (3.6)	0
不眠症	117 (14.9)	3 (0.4)	54 (13.9)	0	甲状腺機能低下症	44 (5.6)	2 (0.3)	3 (0.8)	0
鼻出血	112 (14.3)	0	60 (15.4)	0	末梢性浮腫	43 (5.5)	1 (0.1)	20 (5.1)	0
食欲減退	104 (13.3)	3 (0.4)	37 (9.5)	0	錯感覚	43 (5.5)	0	23 (5.9)	0
筋肉痛	104 (13.3)	3 (0.4)	44 (11.3)	0	胃食道逆流性疾患	41 (5.2)	0	25 (6.4)	0
咳嗽	98 (12.5)	1 (0.1)	44 (11.3)	0	骨痛	41 (5.2)	0	16 (4.1)	0
味覚不全	96 (12.3)	0	39 (10.0)	0	背部痛	40 (5.1)	0	20 (5.1)	0
白血球数減少	93 (11.9)	29 (3.7)	46 (11.8)	11 (2.8)	不安	35 (4.5)	1 (0.1)	20 (5.1)	0
そう痒症	92 (11.7)	2 (0.3)	30 (7.7)	0	上咽頭炎	33 (4.2)	0	21 (5.4)	0
					爪変色	27 (3.4)	0	20 (5.1)	0

有害事象名は MedDRA version 23.1、Grade は CTCAE version 4.0 に基づく

術前薬物療法期[治療2]においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	キイトルーダ®+AC/EC (n=783)		プラセボ+AC/EC (n=389)			キイトルーダ®+AC/EC (n=783)		プラセボ+AC/EC (n=389)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全有害事象	700(89.4)	371(47.4)	356(91.5)	171(44.0)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59(7.5)	5(0.6)	33(8.5)	3(0.8)
悪心	252(32.2)	14(1.8)	144(37.0)	4(1.0)	粘膜の炎症	58(7.4)	7(0.9)	29(7.5)	3(0.8)
貧血	186(23.8)	64(8.2)	71(18.3)	15(3.9)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58(7.4)	5(0.6)	30(7.7)	1(0.3)
好中球減少症	163(20.8)	105(13.4)	96(24.7)	59(15.2)	白血球数減少	58(7.4)	38(4.9)	27(6.9)	13(3.3)
発熱性好中球減少症	136(17.4)	131(16.7)	58(14.9)	55(14.1)	頭痛	53(6.8)	1(0.1)	22(5.7)	1(0.3)
嘔吐	129(16.5)	14(1.8)	70(18.0)	5(1.3)	処置による疼痛	51(6.5)	1(0.1)	22(5.7)	0
便秘	96(12.3)	0	34(8.7)	0	尿路感染	50(6.4)	8(1.0)	26(6.7)	2(0.5)
発熱	96(12.3)	2(0.3)	38(9.8)	1(0.3)	上気道感染	44(5.6)	5(0.6)	22(5.7)	1(0.3)
好中球数減少	93(11.9)	70(8.9)	48(12.3)	34(8.7)	低カリウム血症	44(5.6)	8(1.0)	14(3.6)	4(1.0)
下痢	86(11.0)	9(1.1)	21(5.4)	2(0.5)	血小板減少症	41(5.2)	16(2.0)	30(7.7)	12(3.1)
食欲減退	86(11.0)	4(0.5)	36(9.3)	1(0.3)	白血球減少症	40(5.1)	15(1.9)	27(6.9)	10(2.6)
疲労	85(10.9)	7(0.9)	35(9.0)	3(0.8)	血小板数減少	39(5.0)	15(1.9)	12(3.1)	3(0.8)
無力症	84(10.7)	13(1.7)	37(9.5)	3(0.8)	筋肉痛	39(5.0)	2(0.3)	22(5.7)	0
口内炎	82(10.5)	11(1.4)	34(8.7)	1(0.3)	背部痛	30(3.8)	0	22(5.7)	2(0.5)
咳嗽	70(8.9)	0	29(7.5)	0	上咽頭炎	28(3.6)	2(0.3)	20(5.1)	0
関節痛	68(8.7)	1(0.1)	35(9.0)	0					
甲状腺機能低下症	62(7.9)	1(0.1)	7(1.8)	0					

AC：ドキシソリン塩酸塩+シクロホスファミド、EC：エピドキシソリン塩酸塩+シクロホスファミド
有害事象名はMedDRA version 23.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

術後薬物療法期においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	キイトルーダ®単独 (n=588)		プラセボ (n=331)			キイトルーダ®単独 (n=588)		プラセボ (n=331)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全有害事象	542(92.2)	88(15.0)	294(88.8)	38(11.5)	筋肉痛	37(6.3)	0	14(4.2)	0
放射線皮膚損傷	110(18.7)	5(0.9)	73(22.1)	3(0.9)	四肢痛	37(6.3)	0	19(5.7)	0
関節痛	109(18.5)	1(0.2)	64(19.3)	1(0.3)	紅斑	36(6.1)	1(0.2)	18(5.4)	0
発疹	59(10.0)	5(0.9)	21(6.3)	0	貧血	34(5.8)	1(0.2)	16(4.8)	1(0.3)
下痢	52(8.8)	3(0.5)	29(8.8)	0	はてり	33(5.6)	0	17(5.1)	0
疲労	50(8.5)	1(0.2)	31(9.4)	0	便秘	32(5.4)	0	19(5.7)	1(0.3)
そう痒症	49(8.3)	0	18(5.4)	0	尿路感染	32(5.4)	0	13(3.9)	0
頭痛	47(8.0)	0	38(11.5)	1(0.3)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31(5.3)	3(0.5)	15(4.5)	1(0.3)
無力症	46(7.8)	3(0.5)	27(8.2)	0	背部痛	31(5.3)	0	28(8.5)	0
咳嗽	46(7.8)	0	23(6.9)	0	上気道感染	29(4.9)	1(0.2)	19(5.7)	0
悪心	40(6.8)	1(0.2)	26(7.9)	1(0.3)	浮動性めまい	27(4.6)	0	23(6.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39(6.6)	2(0.3)	11(3.3)	0	乳房痛	19(3.2)	0	19(5.7)	0
好中球減少症	38(6.5)	4(0.7)	26(7.9)	3(0.9)	上咽頭炎	16(2.7)	0	23(6.9)	0

有害事象名はMedDRA version 23.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

子宮体癌[†]

† 進行・再発の子宮体癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)			国際共同臨床試験 (775試験; n=406)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	4 (1.0)	2 (0.5)	133.5 [22 - 336]	5 (1.2)	3 (0.7)	251 [221 - 453]
肺臓炎	4 (1.0)	2 (0.5)	—	5 (1.2)	3 (0.7)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	21 (5.5)	15 (3.9)	142 [1 - 561]	74 (18.2)	60 (14.8)	149 [2 - 710]
大腸炎	6 (1.6)	1 (0.3)	—	16 (3.9)	7 (1.7)	—
重度の下痢*	8 (2.1)	8 (2.1)		32 (7.9)	32 (7.9)	
小腸炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
腸炎	0	0		3 (0.7)	1 (0.2)	
消化管穿孔	0	0		2 (0.5)	2 (0.5)	
イレウス	1 (0.3)	0		7 (1.7)	3 (0.7)	
免疫性腸炎	1 (0.3)	0		0	0	
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		7 (1.7)	5 (1.2)	
腸管穿孔	0	0		4 (1.0)	4 (1.0)	
大腸閉塞	2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)	
大腸穿孔	0	0		2 (0.5)	2 (0.5)	
下部消化管穿孔	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
直腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.5)	0	
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)		3 (0.7)	3 (0.7)	
亜イレウス	0	0		3 (0.7)	2 (0.5)	
重度の皮膚障害 ^{※1}	0	0	—	5 (1.2)	1 (0.2)	87 [5 - 588]
多形紅斑	0	0	—	3 (0.7)	0	—
類天疱瘡	0	0		1 (0.2)	0	
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
神経障害 ^{※2}	122 (31.9)	4 (1.0)	29.5 [1 - 245]	18 (4.4)	0	47.5 [1 - 465]
ギラン・バレー症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
末梢性ニューロパチー	122 (31.9)	3 (0.8)	—	18 (4.4)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	127 (33.2)	11 (2.9)	26 [1 - 554]	167 (41.1)	53 (13.1)	50 [1 - 685]
肝機能障害**	127 (33.2)	11 (2.9)	—	167 (41.1)	53 (13.1)	—
肝炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
免疫性肝炎	0	0		5 (1.2)	5 (1.2)	
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.2)	1 (0.2)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	59 (15.4)	0	82 [1 - 551]	250 (61.6)	8 (2.0)	44 [14 - 506]
甲状腺機能亢進症	25 (6.5)	0	—	49 (12.1)	4 (1.0)	—
甲状腺機能低下症	47 (12.3)	0		234 (57.6)	5 (1.2)	
原発性甲状腺機能低下症	0	0		1 (0.2)	0	
甲状腺障害	0	0		2 (0.5)	0	
甲状腺炎	0	0		6 (1.5)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.5)	2 (0.5)	214 [208 - 220]	2 (0.5)	1 (0.2)	183.5 [135 - 232]
下垂体炎	2 (0.5)	2 (0.5)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
下垂体機能低下症	0	0		1 (0.2)	0	

	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)			国際共同臨床試験 (775試験; n=406)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
内分泌障害(副腎機能障害)	4 (1.0)	0	218.5 [81 - 230]	5 (1.2)	3 (0.7)	161 [53 - 318]
副腎機能不全	4 (1.0)	0	—	5 (1.2)	3 (0.7)	—
1型糖尿病	2 (0.5)	2 (0.5)	295 [138 - 452]	4 (1.0)	4 (1.0)	324.5 [157 - 387]
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.5)	2 (0.5)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
1型糖尿病	0	0		3 (0.7)	3 (0.7)	
腎機能障害^{※3}	7 (1.8)	7 (1.8)	114 [4 - 477]	28 (6.9)	15 (3.7)	109 [13 - 832]
急性腎障害	7 (1.8)	7 (1.8)	—	22 (5.4)	12 (3.0)	—
腎不全	0	0		6 (1.5)	3 (0.7)	
肺炎・膵外分泌機能不全	1 (0.3)	0	441 [441 - 441]	5 (1.2)	3 (0.7)	150 [78 - 393]
免疫性肺炎	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
肺炎	1 (0.3)	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
急性肺炎	0	0		3 (0.7)	1 (0.2)	
筋炎・横紋筋融解症	2 (0.5)	0	21 [3 - 39]	2 (0.5)	2 (0.5)	156 [44 - 268]
筋炎	2 (0.5)	0	—	2 (0.5)	2 (0.5)	—
横紋筋融解症	1 (0.3)	0		0	0	
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	45 [45 - 45]	1 (0.2)	1 (0.2)	63 [63 - 63]
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	45 [45 - 45]	1 (0.2)	1 (0.2)	52 [52 - 52]
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	2 (0.5)	2 (0.5)	52 [16 - 88]	3 (0.7)	3 (0.7)	166 [17 - 199]
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
自己免疫性脳炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
細菌性髄膜炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)	
重度の胃炎	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	37 [37 - 37]
重度のびらん性胃炎*	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
ぶどう膜炎	3 (0.8)	0	274 [182 - 280]	3 (0.7)	0	132 [19 - 155]
虹彩毛様体炎	0	0	—	1 (0.2)	0	—
虹彩炎	1 (0.3)	0		0	0	
ぶどう膜炎	2 (0.5)	0		2 (0.5)	0	
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	198 [198 - 198]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 [10 - 10]
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
Infusion reaction	67 (17.5)	12 (3.1)	2 [1 - 212]	12 (3.0)	4 (1.0)	42 [1 - 421]
アナフィラキシー反応	3 (0.8)	3 (0.8)	—	2 (0.5)	2 (0.5)	—
薬物過敏症	8 (2.1)	2 (0.5)		4 (1.0)	0	
過敏症	6 (1.6)	1 (0.3)		6 (1.5)	2 (0.5)	
注入に伴う反応	54 (14.1)	6 (1.6)		0	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

食道癌

乳癌
トリプル
ネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ[®] 及びパクリタキセル+カルボプラチンを投与したKEYNOTE-868試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®] 200mg 及びパクリタキセル+カルボプラチンを3週間間隔で6回、続いてキイトルーダ[®] 400mg を6週間間隔で14回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		キイトルーダ [®] 3週間間隔 +パクリタキセル+カルボプラチン*1						サイクル9以降、 サイクル7-8の 繰り返し	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清)	○	○							
血算/分画/血小板	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(TSH、FT ₄)	○	○		○		○		○	
腫瘍画像評価*2	○	○							

*1 サイクル6完了時に安定又は部分奏効と判定された場合は最大サイクル10まで継続可能であり、継続した場合は3週間間隔と同様に評価する

*2 9週毎(9ヵ月時まで)、以降12週毎

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。治療サイクル1の検査は投与前72時間以内に実施

血液生化学的検査：Ca、Cl、K、Na、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、BUN又は尿素、クレアチニン、アルブミン、グルコース、総蛋白

甲状腺検査：TSH 正常の場合はFT₄省略可能

キイトルーダ[®] 200mg を3週間間隔及びレンバチニブ20mg を1日1回投与したKEYNOTE-775試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®] は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時 来院
		1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
バイタルサイン(安静時血圧など)及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○
NYHA	○							
12誘導心電図	○	○		○		○		○
MUGA 又は心エコー	○							○
血液学的検査 / 血液生化学的検査	○		○	○	○	○		○
尿検査	○		○	○	○	○		○
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○				○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○			○		○		
ECOG Performance Status	○			○		○		
腫瘍画像評価	○	○(8週毎)						○

バイタルサイン：安静時血圧、心拍、呼吸数、体温。高血圧の管理のため、規定された来院時以外にも血圧を記録。サイクル3以降、15日目は血圧モニタリングが必要な場合のみ来院

NYHA：試験薬初回投与前12ヵ月以内に心機能障害を有した症例のみ実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：HCO₃⁻、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、ALT、AST、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、BUN又は尿素、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、グルコース、LDH、総蛋白、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、CPK(基準値上限の3倍を超えた場合、CPK アイソザイムの検査を実施)

尿検査：比重、尿糖、ヘモグロビン又は尿潜血、ケトン体、pH、尿蛋白(尿試験紙により尿蛋白が2+ 以上の場合、24時間での尿蛋白排泄量を測定。サイクル3以降、15日目は尿蛋白モニタリングが必要な場合のみ来院)、尿試験紙検査で尿路感染が示唆された場合は、鏡検法、培養及び薬剤感受性検査を実施

甲状腺検査：サイクル2以降2サイクル毎に実施

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

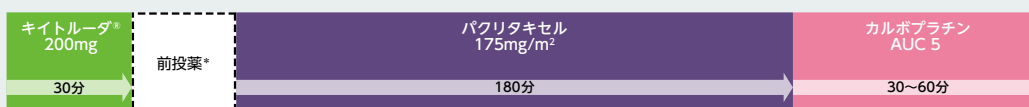
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-868試験)

化学療法併用時の1日目の投与スケジュール例

キイトルーダ®
+
パクリタキセル
+
カルボプラチン



*施設の手順及びガイドラインに従い実施することが推奨されていた

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

● 治療選択に際して

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-775試験) では、本剤+レンバチニブ群又は化学療法群への無作為化前に、治験担当医師は患者が化学療法群に割付けられた場合の薬剤[ドキシソルビシン塩酸塩 (DXR) 又はパクリタキセル (PTX)]を選択する試験デザインでした。無作為化前に選択された薬剤別の部分集団解析を事後的に実施した結果、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) は下表の通りでした。

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌において本剤及びレンバチニブを併用投与される際には、以下の情報を十分に理解した上で、投与を判断してください。

	患者集団	治験医師 選択薬*1	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI]*2
PFS	pMMR*3 集団	DXR	本剤+レンバチニブ群	244	173 (70.9)	6.4 [5.6, 7.4]	0.52 [0.41, 0.64]
			化学療法群	255	178 (69.8)	3.6 [2.9, 3.9]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	102	74 (72.5)	7.4 [5.5, 7.9]	0.89 [0.62, 1.28]
			化学療法群	96	60 (62.5)	5.6 [3.7, 7.5]	
	ITT集団*4	DXR	本剤+レンバチニブ群	298	202 (67.8)	7.2 [5.7, 7.6]	0.47 [0.39, 0.58]
			化学療法群	307	216 (70.4)	3.7 [3.3, 3.9]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	113	79 (69.9)	7.4 [5.5, 7.9]	0.85 [0.61, 1.20]
			化学療法群	109	70 (64.2)	5.5 [3.7, 7.4]	
OS	pMMR 集団	DXR	本剤+レンバチニブ群	244	116 (47.5)	17.4 [14.9, 20.0]	0.54 [0.43, 0.69]
			化学療法群	255	165 (64.7)	10.7 [8.9, 12.1]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	102	49 (48.0)	14.5 [11.6, -]	1.43 [0.92, 2.22]
			化学療法群	96	38 (39.6)	21.3 [13.0, -]	
	ITT集団	DXR	本剤+レンバチニブ群	298	134 (45.0)	18.5 [16.1, 21.3]	0.49 [0.39, 0.61]
			化学療法群	307	202 (65.8)	10.0 [8.4, 11.3]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	113	54 (47.8)	17.5 [11.6, -]	1.40 [0.93, 2.12]
			化学療法群	109	43 (39.4)	21.3 [13.0, -]	

—: 推定不能

*1: 無作為化前に治験医師が選択した化学療法群の薬剤

*2: 層別 Cox 比例ハザードモデル [MMR ステータス (pMMR: ミスマッチ修復機構保有、dMMR: ミスマッチ修復機構欠損)、ECOG PS (0, 1)、地域 (ヨーロッパ/アメリカ/カナダ/オーストラリア/ニュージーランド/イスラエル、その他) 及び骨盤照射による放射線治療歴 (あり、なし) を層別因子とする]

*3: ミスマッチ修復機構保有

*4: 無作為化されたすべての患者

● レンバチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10～40の対処法を参考に検討してください。レンバチニブとの関連が疑われる場合は、レンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご参照ください。キイトルーダ® 及びレンバチニブとの関連が疑われる場合は因果関係の評価を最初に行うことが重要です。レンバチニブは半減期が19.1～46.5時間で1日1回連日投与であるため、レンバチニブを休薬し因果関係を確認する方法があります。

- レンバチニブの休薬により有害事象が回復した場合、レンバチニブとの関連性が考えられます。
- 有害事象がレンバチニブの休薬により回復しない場合、他の要因を除外した上でキイトルーダ® による免疫関連の副作用であることが考えられます。

なお、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-775試験) では、AST/ALT 増加時に以下の中止基準が設定されていました。

以下のいずれかに該当する場合、キイトルーダ® 及びレンバチニブの投与を中止する (各薬剤の中止規定に該当しない場合も中止する)。

1. 2週間以上AST/ALTが基準値上限の5倍超に増加する。
2. AST/ALTが基準値上限の3倍超に増加し、かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍超に増加する又はINRが1.5を超える。

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

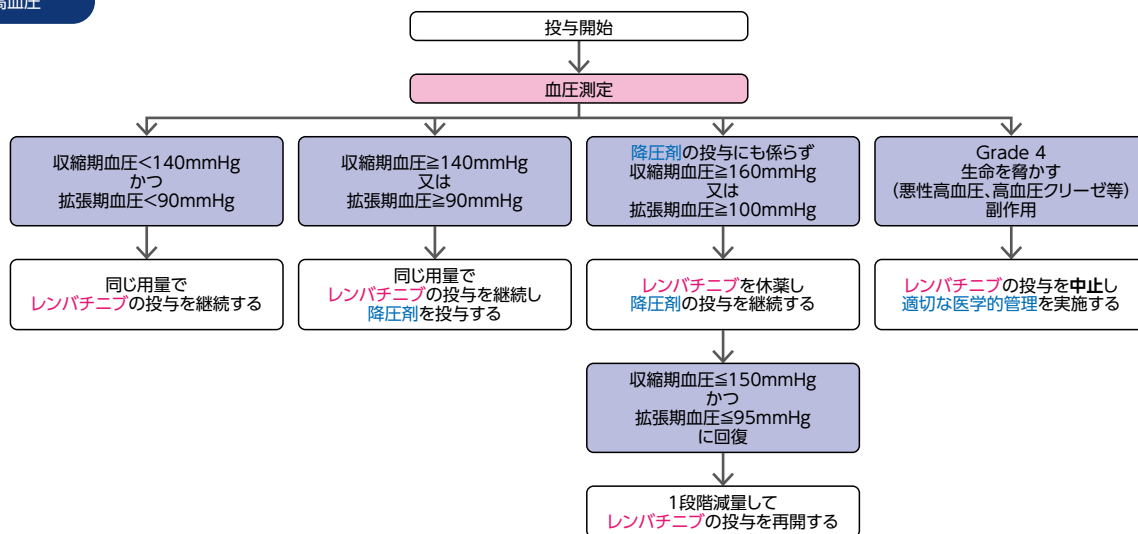
<参考：レンバチニブの減量、休薬及び中止基準>

詳細はレンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご確認ください。

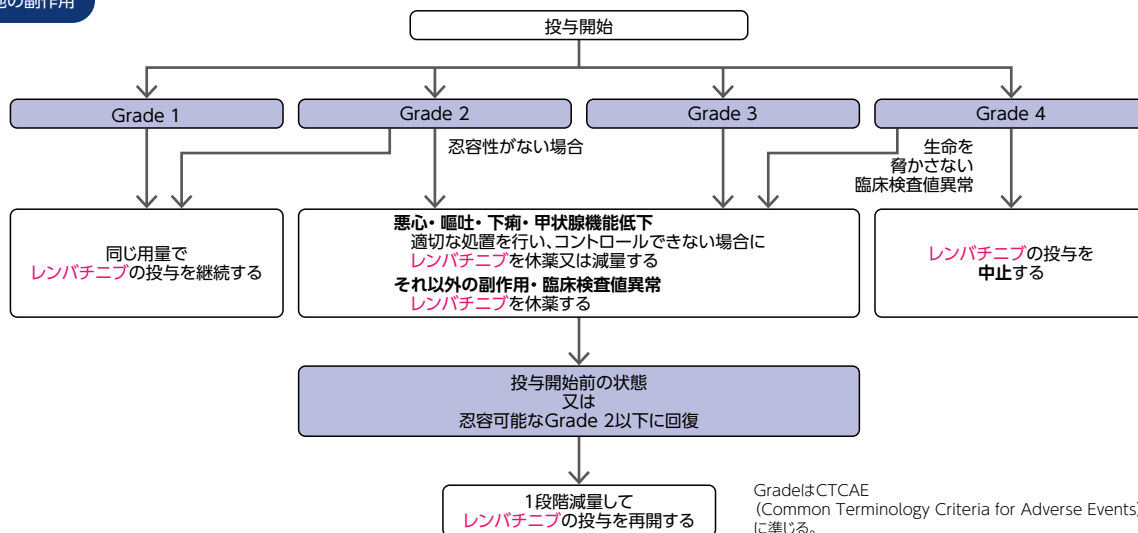
副作用があらわれた場合は、「減量、休薬及び中止基準」を考慮して、レンバチニブを減量、休薬又は中止してください。

また、適宜、各専門医と連携し適切な処置を行ってください。

高血圧



その他の副作用



GradeはCTCAE
(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0
に準じる。

■レンバチニブの減量段階基準

レンバチニブの減量は以下の減量段階基準に従い行ってください。

	レンバチニブの投与量
開始用量	1日1回 20mg
1段階減量	1日1回 14mg
2段階減量	1日1回 10mg
3段階減量	1日1回 8mg
4段階減量	1日1回 4mg

子宮頸癌^{† ‡}

† 進行又は再発の子宮頸癌
‡ 局所進行子宮頸癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)			国際共同臨床試験 (826試験; n=307)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	10 (1.9)	2 (0.4)	539 [103 - 820]	6 (2.0)	1 (0.3)	452.5 [189 - 545]
免疫性肺疾患	0	0	—	1 (0.3)	0	—
間質性肺疾患	1 (0.2)	0		0	0	
肺臓炎	9 (1.7)	2 (0.4)		5 (1.6)	1 (0.3)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	51 (9.7)	35 (6.6)	35 [6 - 673]	34 (11.1)	21 (6.8)	115.5 [2 - 492]
大腸炎	10 (1.9)	3 (0.6)	—	12 (3.9)	4 (1.3)	—
重度の下痢*	27 (5.1)	27 (5.1)		6 (2.0)	6 (2.0)	
小腸炎	4 (0.8)	0		0	0	
腸炎	6 (1.1)	0		3 (1.0)	1 (0.3)	
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.7)	1 (0.3)	
免疫性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.7)	0	
腸閉塞	2 (0.4)	1 (0.2)		3 (1.0)	3 (1.0)	
腸管穿孔	0	0		3 (1.0)	2 (0.7)	
大腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.7)	2 (0.7)	
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
直腸穿孔	0	0		2 (0.7)	2 (0.7)	
小腸穿孔	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
亜イレウス	0	0		2 (0.7)	1 (0.3)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.2)	0	14 [14 - 14]	1 (0.3)	1 (0.3)	8 [8 - 8]
多形紅斑	1 (0.2)	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
神経障害^{*2}	20 (3.8)	2 (0.4)	78 [3 - 656]	81 (26.4)	8 (2.6)	37 [2 - 560]
ギラン・バレー症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	—	0	0	—
末梢性ニューロパチー	19 (3.6)	1 (0.2)		81 (26.4)	8 (2.6)	
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝 炎・硬化性胆管炎	192 (36.4)	35 (6.6)	64 [3 - 695]	86 (28.0)	23 (7.5)	96 [2 - 735]
肝機能障害**	192 (36.4)	35 (6.6)	—	86 (28.0)	23 (7.5)	—
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
肝炎	0	0		1 (0.3)	0	
免疫介在性胆管炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
免疫性肝炎	0	0		3 (1.0)	3 (1.0)	
肝不全	2 (0.4)	1 (0.2)		0	0	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	157 (29.7)	5 (0.9)	125 [3 - 841]	75 (24.4)	6 (2.0)	106 [20 - 575]
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	—	0	0	—
自己免疫性甲状腺炎	5 (0.9)	0		1 (0.3)	0	
グレーブス病	1 (0.2)	0		1 (0.3)	0	
甲状腺機能亢進症	63 (11.9)	2 (0.4)		22 (7.2)	0	
甲状腺機能低下症	118 (22.3)	3 (0.6)		56 (18.2)	3 (1.0)	
免疫性甲状腺機能低下症	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0		0	0	
無痛性甲状腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
甲状腺障害	1 (0.2)	0		0	0	
甲状腺炎	4 (0.8)	0		10 (3.3)	2 (0.7)	
内分泌障害(下垂体機能障害)	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	308 [308 - 308]
下垂体炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—

食道癌

トリフル
フルネガ
タイプ

子宮体癌

子宮頸癌

B原
細胞
リン
パ腫

胃癌

胆道癌

悪性
胸膜
中皮腫

卵巣癌

	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)			国際共同臨床試験 (826試験; n=307)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
内分泌障害(副腎機能障害)	4 (0.8)	2 (0.4)	446.5 [87 - 805]	4 (1.3)	3 (1.0)	283.5 [169 - 369]
副腎機能不全	3 (0.6)	1 (0.2)	—	4 (1.3)	3 (1.0)	—
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	15 [15 - 15]	2 (0.7)	2 (0.7)	6.5 [5 - 8]
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	—	2 (0.7)	2 (0.7)	—
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
腎機能障害※3	15 (2.8)	7 (1.3)	45 [6 - 492]	22 (7.2)	14 (4.6)	132 [8 - 619]
急性腎障害	7 (1.3)	4 (0.8)	—	19 (6.2)	13 (4.2)	—
ネフローゼ症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
腎不全	7 (1.3)	2 (0.4)		2 (0.7)	1 (0.3)	
尿細管間質性腎炎	0	0		1 (0.3)	0	
肺炎・脾外分泌機能不全	3 (0.6)	1 (0.2)	219 [72 - 381]	3 (1.0)	2 (0.7)	171 [119 - 257]
肺炎	3 (0.6)	1 (0.2)	—	2 (0.7)	1 (0.3)	—
急性肺炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
筋炎・横紋筋融解症	0	0	—	2 (0.7)	1 (0.3)	171 [90 - 252]
自己免疫性筋炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
筋炎	0	0		1 (0.3)	0	
心筋炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	295 [295 - 295]
心筋炎	0	0	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	31 [31 - 31]	1 (0.3)	1 (0.3)	39 [39 - 39]
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—	0	0	—
自己免疫性脳炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
重度の胃炎	2 (0.4)	2 (0.4)	287.5 [259 - 316]	2 (0.7)	2 (0.7)	245 [211 - 279]
重度の胃炎*	0	0	—	2 (0.7)	2 (0.7)	—
重度の免疫性胃炎*	2 (0.4)	2 (0.4)		0	0	
ぶどう膜炎	2 (0.4)	0	255.5 [112 - 399]	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (0.4)	0	—	0	0	—
血管炎	1 (0.2)	0	83 [83 - 83]	2 (0.7)	0	22.5 [2 - 43]
血管炎	1 (0.2)	0	—	2 (0.7)	0	—
Infusion reaction	9 (1.7)	1 (0.2)	40 [9 - 555]	41 (13.4)	7 (2.3)	33 [1 - 614]
アナフィラキシー反応	0	0	—	2 (0.7)	1 (0.3)	—
サイトカイン放出症候群	0	0		1 (0.3)	0	
薬物過敏症	2 (0.4)	0		9 (2.9)	0	
過敏症	4 (0.8)	1 (0.2)		14 (4.6)	4 (1.3)	
注入に伴う反応	3 (0.6)	0		17 (5.5)	2 (0.7)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

局所進行子宮頸癌

キイトルーダ®+シスプラチン+放射線療法を実施したKEYNOTE-A18試験における検査スケジュール
(キイトルーダ®は200mg 3週間間隔5回、続いて400mg 6週間間隔15回)*

観察項目	治療 開始前	治療サイクル		治療終了
		1~5	6~20	
		キイトルーダ®3週間間隔+ シスプラチン1週間間隔+放射線療法	キイトルーダ®6週間間隔	中止時 来院
バイタルサイン*1、体重*1	○	○	○	○
12誘導心電図	○			
ECOG Performance Status*2	○	○	○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○	○		
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○			
血液学的検査*1	○	○	○	○
血液生化学的検査*1	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)*3	○	○	○	○
尿検査*3	○	○	○	○
CT(胸部)、MRI(腹部、骨盤部)*4	○	○		
PET-CT*5	○		○	

*1 キイトルーダ®及び/又はシスプラチン投与前

*2 サイクル毎

*3 サイクル2、4投与前、サイクル6以降は毎サイクル投与前

*4 同時化学放射線療法完了12週後、以降1~2年目は12週毎

*5 同時化学放射線療法完了12週後(ベースライン時にPETのみでリンパ節転移が特定された患者では、CT、MRIの実施タイミングでPETも実施)

バイタルサイン：体温、血圧、呼吸数、心拍数

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び月毎に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr/GFR、グルコース(空腹時/食後)、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、LDH、マグネシウム

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ/白血球、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

※電子添文の「用法及び用量」の項において、投与期間は24ヵ月間までとされています。

進行又は再発の子宮頸癌

キイトルーダ®200mg及びパクリタキセル+シスプラチン又はカルボプラチン±ペバシズマブを3週間間隔で投与したKEYNOTE-826試験における検査スケジュール
(キイトルーダ®は最大35回、パクリタキセル/シスプラチン又はカルボプラチンは最大6回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6以降	
バイタルサイン(血圧など)、体重	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							○
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○							
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○	○
尿検査(ペバシズマブを投与しない患者)①	○		○		○		○	○
尿検査(ペバシズマブを投与する患者)	○		○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価②	○	○						○

バイタルサイン：血圧(血圧の異常値の確認を行うことを強く推奨)、体温、脈拍数、呼吸数

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH、網状赤血球%)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr/GFR、グルコース(随時)、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

① サイクル6以降4サイクル毎 ② 9週毎(54週時まで)、以降12週毎

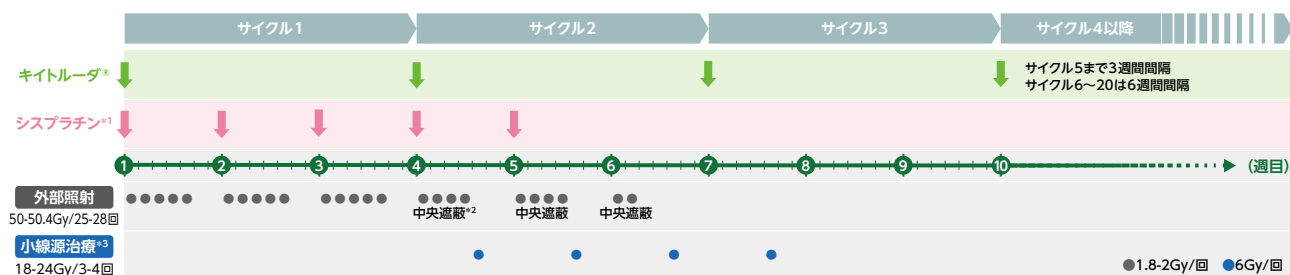
● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

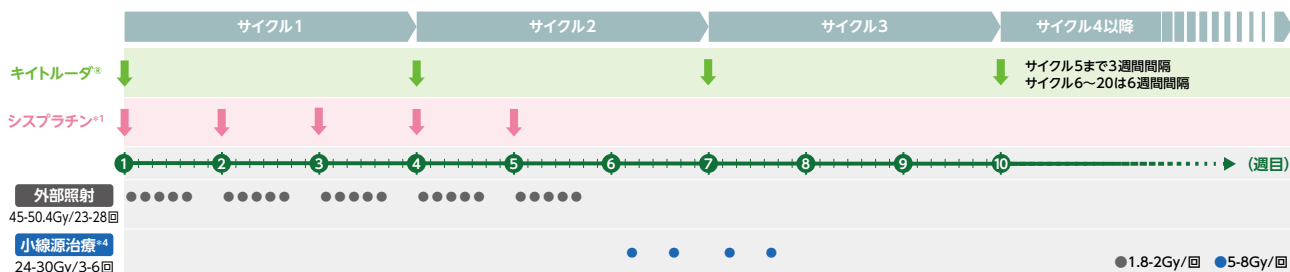
本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-A18試験)

外部照射 (3D-CRT) に中央遮蔽を用いた場合のスケジュール例



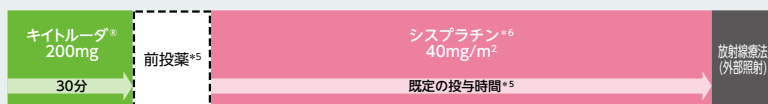
外部照射 (3D-CRT又はIMRT/VMAT) に中央遮蔽を用いない場合のスケジュール例



- *1 標準的な手順に従い6回目の投与も許容された
- *2 照射線量が30-30.6Gy又は39.6-40Gyに達した時点で挿入
- *3 中央遮蔽挿入後1週間以内に開始（外部照射と同日には行わない）
- *4 外部照射完了後直ちに開始（外部照射と同日には行わない）

同時化学放射線療法 (外部照射) 併用時：1日目の投与スケジュール例 (1、2サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
放射線療法
(外部照射)



- *5 施設の手順に従うことと規定されていた
- *6 投与順序に関して、シスプラチンはキイトルーダ®の前又は外部照射の後の投与も許容されていた

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-826試験)

1日目の投与スケジュール例 (1〜6サイクル)

キイトルーダ®
+
パクリタキセル
+
シスプラチン
又は
カルボプラチン
±
ペバシズマブ



- *1 施設の手順に従うことと規定されていた

● 臨床試験に組み入れられた患者の病期

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-A18試験) では、FIGO 2014進行期分類のIB2～ⅡB期 (病巣が4cmを超えるもの、又は臨床的に明らかな病巣が子宮頸部を超えて広がっているが骨盤壁又は腔壁下1/3には達していないもの) (リンパ節転移陽性) 又はⅢ～ⅣA期 (腔壁浸潤が腔壁下にあるが骨盤側壁にまでは達していないもの、骨盤側壁にまで達しているもの若しくは水腎症や無機能腎を認めるもの、又は隣接する骨盤内臓器に浸潤があるもの) (リンパ節転移陽性又は陰性) の患者が組み入れられました。

なお、本試験ではFIGO 2018進行期分類による組み入れは行われていませんが、本試験の対象患者をFIGO 2018進行期分類へ読み替えると、Ⅲ～ⅣA期に該当します (下表参照)。

KEYNOTE-A18試験の対象患者		FIGO 2018進行期分類に基づく病期
FIGO 2014進行期分類に基づく病期	リンパ節転移	
IB2～Ⅲ期	陽性	ⅢC期に該当
ⅢA/ⅢB期	陰性	ⅢA/ⅢB期に該当
ⅣA期	陽性/陰性	ⅣA期に該当

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫[†]

[†] 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	海外臨床試験(170試験) 国内臨床試験(A33試験) n=60		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	1 (1.7)	1 (1.7)	12 [12 - 12]
肺臓炎	1 (1.7)	1 (1.7)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	1 (1.7)	1 (1.7)	59 [59 - 59]
重度の下痢*	1 (1.7)	1 (1.7)	—
神経障害 ^{※1}	1 (1.7)	0	1 [1 - 1]
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	8 (13.3)	4 (6.7)	14.5 [2 - 233]
肝機能障害**	8 (13.3)	4 (6.7)	—
内分泌障害(甲状腺機能障害)	5 (8.3)	0	79 [63 - 125]
甲状腺機能亢進症	2 (3.3)	0	—
甲状腺機能低下症	4 (6.7)	0	
甲状腺炎	1 (1.7)	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	1 (1.7)	1 (1.7)	87 [87 - 87]
副腎機能不全	1 (1.7)	1 (1.7)	—
腎機能障害 ^{※2}	1 (1.7)	0	43 [43 - 43]
急性腎障害	1 (1.7)	0	—
Infusion reaction	1 (1.7)	0	87 [87 - 87]
過敏症	1 (1.7)	0	—

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ® 200mg を3週間間隔投与したKEYNOTE-170試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル									治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時 来院
							サイクル10以降、 サイクル6-9の繰り返し				
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿又は血清β-hCG)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○										
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
LDH	○					○					
尿検査	○		○		○		○		○		
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○		
画像評価 (頸部、胸部、腹部、骨盤部のPET/CT)	○					○				○	○
B症状評価	○					○				○	
骨髄検査	○					(○)				(○)	

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に投与前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球(総数及び分画)、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：アルブミン、ALT、AST、Ca、HCO₃⁻、CEA、Cl、クレアチニン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN/尿素、尿酸

尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

画像評価：PDが臨床的に疑われる場合は、追加で画像検査を実施する。スクリーニング時のPET又はCTで頸部に浸潤が認められなければ、スクリーニング以降のCTでは頸部を対象としないでよい。PETは、CR又はPDの判定のため12週目、24週目及び臨床的に必要な場合に実施する。

骨髄検査：治療開始前は必須。以降は骨髄に浸潤が認められる患者に限り、CRの判定のため、及び臨床的に必要な場合に実施する。

KEYNOTE-A33試験における検査スケジュール(KEYNOTE-170試験と異なる点を記載)

妊娠検査(尿又は血清β-hCG)：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査/血液生化学的検査：1サイクル目設定なし

尿検査：治療開始前のみ

甲状腺検査(T₃/FT₃, FT₄, TSH)：治療開始前及び3サイクル以降1サイクルおきに実施

● 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者で発現割合が高かった有害事象

キイトルーダ® 単独投与による他のがん種の臨床試験と比較し、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験で発現割合が高かった有害事象を以下に示します。

発現割合が10%以上高かった全Gradeの有害事象は好中球減少症であり、発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は好中球減少症及び呼吸困難でした。

例数(%)

	原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫	悪性黒色腫	非小細胞肺癌	古典的ホジキンリンパ腫	尿路上皮癌	MSI-High固形癌	頭頸部癌	食道癌	TMB-High固形癌	腎細胞癌
	170, A33試験※1 (n=60)	054, 002, 006試験※2 (n=1,421)	024, 042, 010試験※3 (n=1,472)	087試験 (n=210)	045試験 (n=266)	164コホートA, 158試験 (n=155)	048試験単独群 (n=300)	181試験 (n=314※4)	158試験グループA-J (n=105)	564試験 (n=488)
全Grade										
好中球減少症	18(30.0)	7(0.5)	10(0.7)	13(6.2)	0	2(1.3)	6(2.0)	0	1(1.0)	4(0.8)
Grade 3以上										
好中球減少症	12(20.0)	2(0.1)	1(0.1)	6(2.9)	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.2)
呼吸困難	6(10.0)	16(1.1)	41(2.8)	2(1.0)	5(1.9)	2(1.3)	6(2.0)	4(1.3)	1(1.0)	1(0.2)

有害事象名はMedDRA version 25.0, GradeはCTCAE version 5.0に基づく

※1 170, A33試験に組み入れられた患者は全例リツキンマブ治療歴があった

※2 本剤2mg/kg 3週間間隔、10mg/kg 2週間間隔、10mg/kg 3週間間隔又は200mg 3週間間隔で静脈内投与

※3 本剤2mg/kg 3週間間隔、10mg/kg 3週間間隔又は200mg 3週間間隔で静脈内投与

※4 食道癌に対する本剤単独投与の適応(CPS≥10の扁平上皮癌集団)以外の集団も含む[CPS(combined positive score): PD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値]

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)			国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	25 (3.2)	10 (1.3)	141 [14 - 595]	22 (6.3)	7 (2.0)	146 [41 - 384]
自己免疫性肺疾患	0	0	—	1 (0.3)	0	—
免疫性肺疾患	3 (0.4)	1 (0.1)		1 (0.3)	0	
間質性肺疾患	2 (0.3)	1 (0.1)		2 (0.6)	0	
肺臓炎	20 (2.5)	8 (1.0)		19 (5.4)	7 (2.0)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	96 (12.2)	85 (10.8)	36.5 [1 - 390]	57 (16.3)	48 (13.7)	33 [1 - 830]
大腸炎	20 (2.5)	16 (2.0)	—	13 (3.7)	6 (1.7)	—
重度の下痢*	50 (6.4)	50 (6.4)		34 (9.7)	34 (9.7)	
小腸炎	7 (0.9)	3 (0.4)		3 (0.9)	3 (0.9)	
腸炎	3 (0.4)	0		2 (0.6)	2 (0.6)	
イレウス	8 (1.0)	7 (0.9)		1 (0.3)	1 (0.3)	
免疫性腸炎	4 (0.5)	3 (0.4)		2 (0.6)	1 (0.3)	
腸閉塞	10 (1.3)	8 (1.0)		4 (1.1)	1 (0.3)	
大腸閉塞	4 (0.5)	2 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
小腸閉塞	4 (0.5)	3 (0.4)		0	0	
小腸穿孔	1 (0.1)	1 (0.1)		0	0	
重度の皮膚障害^{*1}	3 (0.4)	0	120 [29 - 197]	0	0	—
多形紅斑	2 (0.3)	0	—	0	0	—
類天疱瘡	1 (0.1)	0		0	0	
神経障害^{*2}	157 (20.0)	10 (1.3)	65 [1 - 497]	65 (18.6)	9 (2.6)	63 [1 - 304]
末梢性ニューロパチー	157 (20.0)	10 (1.3)	—	65 (18.6)	9 (2.6)	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	370 (47.1)	90 (11.5)	44 [1 - 754]	165 (47.1)	38 (10.9)	77 [1 - 1106]
肝機能障害**	370 (47.1)	90 (11.5)	—	165 (47.1)	38 (10.9)	—
自己免疫性肝炎	3 (0.4)	1 (0.1)		0	0	
肝炎	5 (0.6)	1 (0.1)		2 (0.6)	2 (0.6)	
免疫性肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)		0	0	
肝不全	1 (0.1)	0		0	0	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	143 (18.2)	1 (0.1)	109 [19 - 651]	51 (14.6)	1 (0.3)	119 [19 - 576]
自己免疫性甲状腺炎	4 (0.5)	0	—	1 (0.3)	0	—
甲状腺機能亢進症	44 (5.6)	0		15 (4.3)	0	
甲状腺機能低下症	120 (15.3)	1 (0.1)		37 (10.6)	1 (0.3)	
無痛性甲状腺炎	1 (0.1)	0		0	0	
甲状腺障害	1 (0.1)	0		2 (0.6)	0	
甲状腺炎	3 (0.4)	0		1 (0.3)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	3 (0.4)	1 (0.1)	209 [206 - 232]	5 (1.4)	3 (0.9)	231 [175 - 1214]
下垂体炎	0	0	—	4 (1.1)	2 (0.6)	—
下垂体機能低下症	3 (0.4)	1 (0.1)		1 (0.3)	1 (0.3)	
内分泌障害 (副腎機能障害)	10 (1.3)	4 (0.5)	140.5 [31 - 793]	5 (1.4)	2 (0.6)	295 [74 - 492]
副腎機能不全	10 (1.3)	4 (0.5)	—	5 (1.4)	2 (0.6)	—
1型糖尿病	5 (0.6)	5 (0.6)	168 [92 - 589]	1 (0.3)	1 (0.3)	318 [318 - 318]
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.3)	2 (0.3)	—	0	0	—
1型糖尿病	3 (0.4)	3 (0.4)		1 (0.3)	1 (0.3)	

	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)			国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
腎機能障害^{※3}	30 (3.8)	19 (2.4)	166.5 [13 - 700]	13 (3.7)	6 (1.7)	64 [12 - 421]
急性腎障害	19 (2.4)	14 (1.8)	—	9 (2.6)	5 (1.4)	—
腎不全	9 (1.1)	3 (0.4)		3 (0.9)	1 (0.3)	
尿細管間質性腎炎	2 (0.3)	2 (0.3)		1 (0.3)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (0.4)	3 (0.4)	118 [10 - 269]	0	0	—
膵炎	3 (0.4)	3 (0.4)	—	0	0	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.1)	1 (0.1)	29 [29 - 29]	1 (0.3)	1 (0.3)	99 [99 - 99]
筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
横紋筋融解症	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	55 [55 - 55]	0	0	—
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
重篤な血液障害^{※4}	2 (0.3)	1 (0.1)	129.5 [27 - 232]	1 (0.3)	1 (0.3)	59 [59 - 59]
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
溶血性貧血	1 (0.1)	0		0	0	
重度の胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	50 [50 - 50]	1 (0.3)	1 (0.3)	52 [52 - 52]
重度の胃炎*	1 (0.1)	1 (0.1)	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0	526 [526 - 526]	1 (0.3)	0	98 [98 - 98]
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0	—	1 (0.3)	0	—
血管炎	2 (0.3)	1 (0.1)	54 [2 - 106]	4 (1.1)	0	151.5 [1 - 584]
血管炎	2 (0.3)	1 (0.1)	—	4 (1.1)	0	—
Infusion reaction	44 (5.6)	12 (1.5)	86 [1 - 546]	58 (16.6)	9 (2.6)	1 [1 - 896]
アナフィラキシー反応	5 (0.6)	4 (0.5)	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—
薬物過敏症	4 (0.5)	2 (0.3)		5 (1.4)	1 (0.3)	
過敏症	9 (1.1)	1 (0.1)		10 (2.9)	1 (0.3)	
注入に伴う反応	27 (3.4)	5 (0.6)		43 (12.3)	6 (1.7)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

食道癌

乳癌
トリプル
ネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

● 臨床試験における検査スケジュール

HER2陰性胃癌

キイトルーダ[®] 200mg 及びシスプラチン+5-FU 又はオキサリプラチン+カペシタピンを3週間間隔投与した KEYNOTE-859試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®] は最大35回)

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清)	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査(PT/INR, aPTT)	○							
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ , FT ₄ , TSH)	○		○		○		○	
尿検査	○							
腫瘍画像評価	○	○(6週毎)						○

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び各コースの投与前に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査: BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg

甲状腺機能検査: サイクル2以降2サイクル毎に実施

尿検査: 比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、亜硝酸塩、白血球エステラーゼの尿検査、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

HER2陽性胃癌

キイトルーダ[®] 200mg 及びトラスツズマブ+併用化学療法(シスプラチン+5-FU 又はオキサリプラチン+カペシタピン)を3週間間隔投与した KEYNOTE-811試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®] は最大35回)

観察項目	治療開始前	治療サイクル									治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6	7	8	9以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
心エコー又はMUGA スキャン	○			○		○				○ (4サイクル毎)	
ECOG Performance Status	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿又は血清)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査(PT/INR, aPTT)	○										
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ , FT ₄ , TSH)	○		○(2サイクル毎)								
尿検査	○										
画像評価	○	○(6週毎)									○

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に投与前24時間以内に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査: BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg

尿検査: 比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

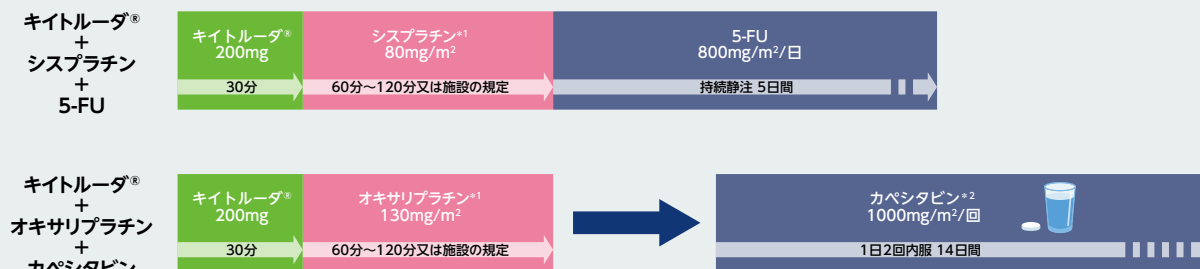
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

HER2陰性胃癌

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-859試験)

投与スケジュール例 (1～35サイクル)

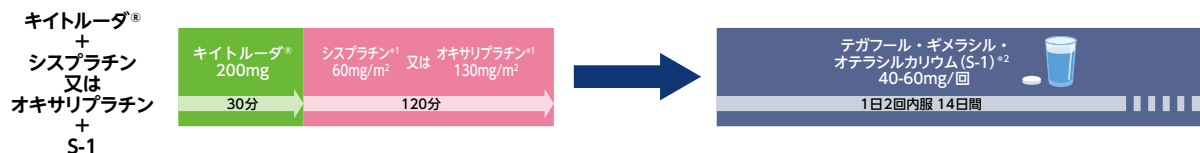


* 1 シスプラチン又はオキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクルまでとすることも可能であった

* 2 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

<参考：KEYNOTE-859試験以外の臨床試験 (評価資料)>

キイトルーダ®+SP/SOX療法[KEYNOTE-659試験]：投与スケジュール例 (1～35サイクル)

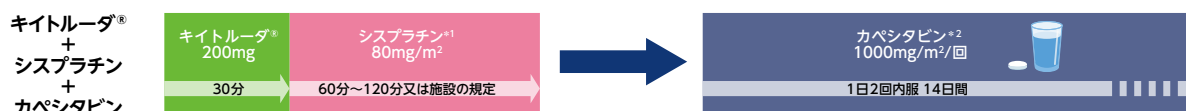


* 1 シスプラチン又はオキサリプラチンは、担当医の判断で休薬、減量することも可能であった

* 2 各サイクルの1日目はシスプラチン/オキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

SP: S-1 + シスプラチン, SOX: S-1 + オキサリプラチン

キイトルーダ®+XP療法[KEYNOTE-062試験]：投与スケジュール例 (1～35サイクル)



* 1 シスプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクルまでとすることも可能であった

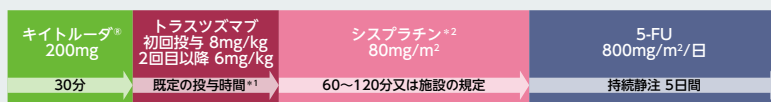
* 2 各サイクルの1日目はシスプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

XP: カペシタビン + シスプラチン

HER2陽性胃癌

国際共同第III相試験(KEYNOTE-811試験) 投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
シスプラチン
+
5-FU



キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
オキサリプラチン
+
カペシタビン



- *1 電子添文及び施設の手順に従い投与されていた
- *2 シスプラチンの投与期間は6サイクルまでであったが、治験担当医師の判断で6サイクルを超えて投与することも可能であった
- *3 オキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクル又は8サイクルまでとすることも可能であった
- *4 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

<参考：KEYNOTE-811試験の日本人追加コホート(評価資料)>

キイトルーダ®+トラスツズマブ+SOX療法：投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
オキサリプラチン
+
S-1



- *1 電子添文及び施設の手順に従い投与されていた
- *2 オキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクル又は8サイクルまでとすることも可能であった
- *3 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

SOX:S-1+オキサリプラチン

● PD-L1発現状況別の有効性

HER2陰性胃癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-859試験)では、化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に本剤と化学療法(FP又はCAPOX)との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析を含む)の結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2022年10月3日)。

▶ Q&A 11 (P.133参照)

FP: シスプラチン+5-FU、CAPOX: オキサリプラチン+カペシタビン

PD-L1発現状況別のOS

PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用のp値*6
ITT集団*1,2	本剤+化学療法群	790	12.9[11.9, 14.0]	0.78[0.70, 0.87]*3	—
	プラセボ+化学療法群	789	11.5[10.6, 12.1]		
CPS≥1*2	本剤+化学療法群	618	13.0[11.6, 14.2]	0.74[0.65, 0.84]*4	—
	プラセボ+化学療法群	617	11.4[10.5, 12.0]		
CPS<1	本剤+化学療法群	172	12.7[11.4, 15.0]	0.94[0.74, 1.20]*4,5	0.0182
	プラセボ+化学療法群	172	12.2[9.5, 14.0]		
1≤CPS<10	本剤+化学療法群	336	11.0[10.1, 12.2]	0.83[0.71, 0.98]*4,5	
	プラセボ+化学療法群	344	10.9[9.9, 11.9]		
CPS≥10*2	本剤+化学療法群	280	15.7[14.0, 19.4]	0.65[0.53, 0.79]*4	
	プラセボ+化学療法群	273	11.8[10.3, 12.7]		

CI: 信頼区間

*1: 無作為化されたすべての患者

*2: 主要評価項目

*3: 層別Cox比例ハザードモデル[地域(ヨーロッパ/イスラエル/北アメリカ/オーストラリア、アジア、その他)、PD-L1発現状況(CPS<1、≥1)、化学療法レジメン(CAPOX、FP)を層別因子とする]

*4: 層別Cox比例ハザードモデル[地域(ヨーロッパ/イスラエル/北アメリカ/オーストラリア、アジア、その他)、化学療法レジメン(CAPOX、FP)を層別因子とする]

*5: 探索的な解析

*6: Cox比例ハザードモデルにおける交互作用パラメータに対するWald検定

HER2陽性胃癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-811試験)では、化学療法歴のないHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に本剤とトラスツズマブ+化学療法(FP又はCAPOX)との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)および無増悪生存期間(PFS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析)の結果は以下の通りでした。

HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合は、PD-L1の発現が確認された患者に投与してください。

▶ Q&A 11 (P.133 参照)

FP：シスプラチン+5-FU、CAPOX：オキサリプラチン+カペシタビン

注)PD-L1の発現はIHC 22C3(販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」)を用いて測定すること。

PD-L1発現状況別のOS及びPFS

	PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI] ^{II}
OS [†]	CPS $\geq$ 1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤 [§] 群	298	20.1[17.9, 22.9]	0.79[0.66, 0.95]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	296	15.7[13.5, 18.5]	
	CPS<1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤群	52	18.2[13.9, 22.9]	1.10[0.72, 1.68]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	52	20.4[16.4, 24.7]	
PFS [‡]	CPS $\geq$ 1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤群	298	10.8[8.5, 12.5]	0.70[0.58, 0.85]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	296	7.2[6.8, 8.4]	
	CPS<1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤群	52	9.5[8.3, 11.3]	1.17[0.73, 1.89]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	52	9.6[7.9, 13.0]	

†：最終解析時のデータ：2024年3月20日カットオフ

‡：中間解析時のデータ：2022年5月25日カットオフ

§：トラスツズマブ+併用化学療法(シスプラチン+5-FU又はオキサリプラチン+カペシタビン)

II：非層別Cox比例ハザードモデル(探索的解析)

胆道癌[†]

† 治癒切除不能な胆道癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	26 (4.9)	6 (1.1)	220.5 [32 - 564]
免疫性肺疾患	2 (0.4)	0	—
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	
肺臓炎	23 (4.3)	5 (0.9)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	32 (6.0)	27 (5.1)	98 [2 - 417]
自己免疫性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
大腸炎	6 (1.1)	2 (0.4)	
重度の下痢*	11 (2.1)	11 (2.1)	
小腸炎	1 (0.2)	0	
腸炎	2 (0.4)	2 (0.4)	
イレウス	4 (0.8)	4 (0.8)	
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	
腸管穿孔	2 (0.4)	2 (0.4)	
空腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	
小腸閉塞	4 (0.8)	4 (0.8)	
亜イレウス	2 (0.4)	2 (0.4)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.2)	1 (0.2)	298 [298 - 298]
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	—
神経障害^{*2}	21 (4.0)	0	148 [1 - 386]
末梢性ニューロパチー	21 (4.0)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	217 (41.0)	72 (13.6)	41 [1 - 711]
肝機能障害**	217 (41.0)	72 (13.6)	—
自己免疫性肝炎	3 (0.6)	1 (0.2)	
肝炎	1 (0.2)	0	
免疫性肝炎	5 (0.9)	4 (0.8)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	61 (11.5)	2 (0.4)	106 [4 - 327]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	—
甲状腺機能亢進症	19 (3.6)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	46 (8.7)	1 (0.2)	
甲状腺炎	2 (0.4)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.4)	1 (0.2)	413.5 [274 - 553]
下垂体炎	2 (0.4)	1 (0.2)	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	3 (0.6)	1 (0.2)	171 [113 - 176]
副腎機能不全	3 (0.6)	1 (0.2)	—
腎機能障害^{*3}	17 (3.2)	6 (1.1)	116 [5 - 687]
急性腎障害	16 (3.0)	5 (0.9)	—
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)	
膵炎・膵外分泌機能不全	4 (0.8)	3 (0.6)	204.5 [23 - 458]
膵炎	4 (0.8)	3 (0.6)	—

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.2)	0	311 [311 - 311]
ミオパチー	1 (0.2)	0	—
重症筋無力症	1 (0.2)	1 (0.2)	63 [63 - 63]
重症筋無力症	1 (0.2)	1 (0.2)	—
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	31 [31 - 31]
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	2 (0.4)	2 (0.4)	231.5 [182 - 281]
脳炎	2 (0.4)	2 (0.4)	—
重篤な血液障害^{※4}	5 (0.9)	5 (0.9)	109 [7 - 484]
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	—
クームス試験陰性溶血性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	
溶血性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	
免疫性血小板減少症	2 (0.4)	2 (0.4)	
血管炎	2 (0.4)	0	5 [1 - 9]
血管炎	2 (0.4)	0	—
結核	1 (0.2)	0	539 [539 - 539]
結核	1 (0.2)	0	—
Infusion reaction	8 (1.5)	2 (0.4)	34 [1 - 148]
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)	—
薬物過敏症	1 (0.2)	0	
輸注関連過敏反応	3 (0.6)	1 (0.2)	
注入に伴う反応	3 (0.6)	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ®200mg 及びゲムシタピン+シスプラチンを3週間間隔投与したKEYNOTE-966試験における検査スケジュール[キイトルーダ®は最大35回、シスプラチンは最大16回(8サイクル)投与]

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時 来院
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	
キイトルーダ®の投与		✓		✓		✓		
ゲムシタピンの投与		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
シスプラチンの投与		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○	○		○		○		○
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T3/FT3、FT4、TSH)	○			○		○		
尿検査	○							○
肝炎検査(HCV)	○							
肝炎検査(HBV)	○	○*1(6週毎又は12週毎)						
腫瘍画像評価	○	○(6週毎)						○

*1 治療開始前にHBc抗体(+)、HBs抗原(-)及びHBVウイルス量未検出の場合は6週毎、HBVに対する治療中の場合は、12週毎にHBs抗原とHBVウイルス量の検査を実施することが規定されていた。(実臨床におけるモニタリング頻度については「B型肝炎治療ガイドライン」資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」参照)

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前24時間(尿)又は72時間(血清)以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr、グルコース、K、CO₂/HCO₃⁻、Na、Ca、尿酸、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg、LDH

甲状腺検査：サイクル2以降は2サイクル毎に実施

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

肝炎検査(HCV)：HCV抗体。HCV抗体陽性の場合にHCVウイルス量、HCV遺伝子型の検査を実施

肝炎検査(HBV)：HBs抗原、HBc抗体(総抗体及びIgM)、HBVウイルス量

腫瘍画像評価：54週以降は12週毎に実施する

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

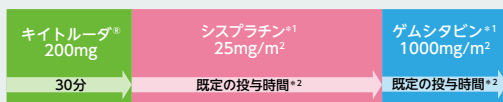
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-966試験)

1日目の投与スケジュール例(1~8サイクル)

キイトルーダ®
+
ゲムシタピン
+
シスプラチン



*1 投与順序に関して、ゲムシタピン及びシスプラチンは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

*2 各国のガイドライン及び手順に従うことと規定されていた

● 注目すべき肝臓関連事象 (HECI) の管理に関するガイダンス

胆道癌患者では、肝機能検査値異常を引き起こす可能性のある様々な合併症のリスクが考えられます。胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-966試験) では患者を慎重にモニタリングするために、HECIの定義 (図1) が設定されていました。

HECIに該当する事象が認められた場合には、薬剤 (キイトルーダ®、ゲムシタビン、シスプラチン) の休薬及び原因に対する評価 (図1) を実施し、原因別の管理ガイダンス (表1：免疫関連肝炎、図2：ウイルス性肝炎の再燃など、表2：その他の原因) に従って対処することがKEYNOTE-966試験のプロトコールで規定されていました。

■ 図1：KEYNOTE-966試験におけるHECIの定義及び評価方法

HECIの定義*

※疾患進行によるものではないと判断した以下の事象

ALT

- ベースラインでALTが基準値上限の2倍未満の場合：ALTが基準値上限の5倍以上
- ベースラインでALTが基準値上限の2倍以上の場合：ALTがベースライン値の3倍超
- ベースライン値にかかわらず、ALTが500U/L超

総ビリルビン

- 総ビリルビンが3.0mg/dL超

臨床検査値にかかわらず、臨床的に肝代償不全と診断された事象

- 新規に発症した臨床的に検出可能な腹水で、3日を超える治療を必要とした場合
- 肝性脳症
- 門脈圧亢進症を示唆する消化管出血 (例：食道静脈瘤又は胃静脈瘤)

休薬

HECI発現時の評価方法

- 肝臓専門医の見解を得る
- 肝炎の精密検査 (ウイルス性肝炎、EBV及びCMVなどの潜在的な肝炎がない場合)
- 肝毒性の可能性がある薬剤/サプリメントの摂取の有無
- アルコール摂取の有無
- 細菌感染、胆道閉塞/不顕性胃腸出血の有無
- ALT、AST、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、γ-GTP、INR及び血算 (分画を含む) の測定
- HCV RNAウイルス量の測定 (活動性のHCV感染を有する又は感染歴がある患者のみ)
- HBV DNA量、HBs抗原、HBc抗体及びHBs抗体の測定
- その他の臨床検査及び画像検査 (臨床的に必要な場合)
- 必要に応じて、肝生検を実施

1-2日以内に改善しない/悪化

原因別の管理ガイダンスに従い対処する

免疫関連肝炎

→ 表1 (P.122) 参照

ウイルス性肝炎の再燃など

→ 図2 (P.122) 参照

その他の原因

→ 表2 (P.122) 参照

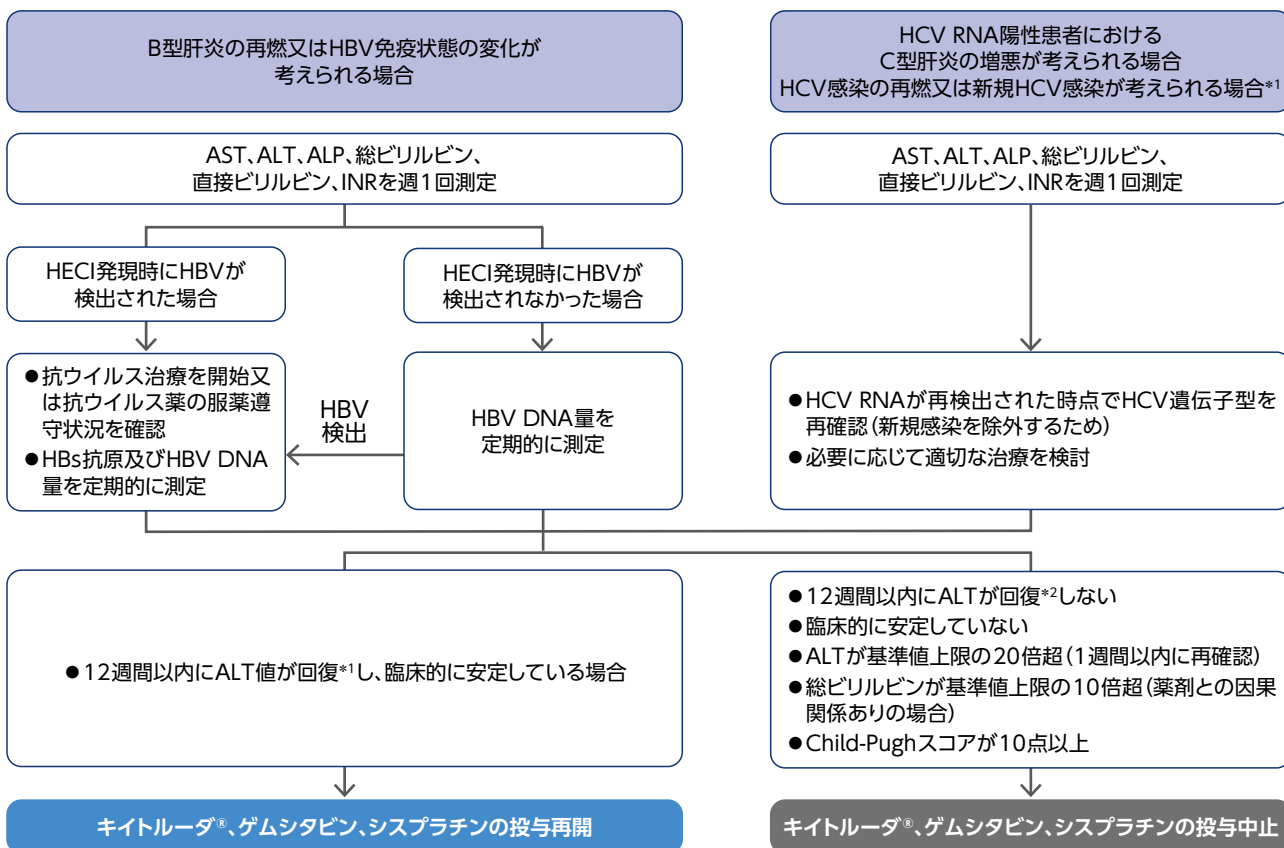
以下のいずれかに該当した場合には、速やかに中止する。

- ALTが基準値上限の20倍超 (1週間以内に再確認)
- 総ビリルビンが基準値上限の10倍超 (薬剤との因果関係ありの場合)
- Child-Pughスコアが10点以上

■表1 免疫関連肝炎の対処法

対処方法	薬剤(キイトルーダ®)の処置	
●コルチコステロイドをプレドニゾロン換算で60mg/日の点滴静注で開始し、その後は経口投与	●副腎皮質ホルモン剤による治療開始後、臨床検査値が12週以内にGrade 1以下又はベースライン値(ベースラインで異常値の場合)まで回復し、プレドニゾロン換算で10mg/日未満まで漸減できた場合 ※副腎皮質ホルモン剤は28日以上かけて漸減	投与再開
●AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP及びINRを含む臨床検査を2週間ごとに実施	●副腎皮質ホルモン剤による治療開始後、臨床検査値が3週間以内に回復しない ●ALTが基準値上限の20倍超(1週間以内に再確認) ●総ビリルビンが基準値上限の10倍超(薬剤との因果関係ありの場合) ●Child-Pughスコアが10点以上	投与中止

■図2 ウイルス性肝炎の再燃などの対処法



*1: HCV RNAが、ベースライン時には未検出、HECI発現時には検出(1週間間隔で採取した2検体で確認)

*2: ベースライン時に正常値の場合: ALTが12週間以内に正常値又はGrade 1に回復
ベースライン時にGrade 2の場合: ベースライン時のGradeまで回復

■表2 その他の原因*1が疑われる場合の対処法

診断	薬剤(キイトルーダ®、ゲムシタビン、シスプラチン)の処置	
免疫関連肝炎、ウイルス性肝炎再燃、血管障害、胆道閉塞、腫瘍の増悪、感染、薬物治療及びアルコール摂取などの要因を除外	●臨床検査値が6週間以内に下記のいずれかで回復 ・Grade 1(開始時に正常値の場合) ・ベースライン値(開始時にGrade 1の場合) ・ベースライン時のGradeに回復	投与再開
	●ALTが基準値上限の20倍超(1週間以内に再確認) ●総ビリルビンが基準値上限の10倍超(薬剤との因果関係ありの場合) ●Child-Pughスコアが10点以上	投与中止

*1: 免疫関連肝炎、ウイルス性肝炎再燃、血管障害、胆道閉塞、腫瘍の増悪、感染、薬物治療及びアルコール摂取などの要因以外によるHECI肝臓関連事象

悪性胸膜中皮腫[†]

[†] 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	海外臨床試験 (483試験; n=241)			国内臨床試験 (A17試験; n=19)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	12 (5.0)	3 (1.2)	138 [75 - 448]	5 (26.3)	2 (10.5)	231 [85 - 617]
肺臓炎	12 (5.0)	3 (1.2)	—	5 (26.3)	2 (10.5)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	10 (4.1)	8 (3.3)	47 [2 - 182]	0	0	—
大腸炎	6 (2.5)	3 (1.2)	—	0	0	—
重度の下痢*	4 (1.7)	4 (1.7)		0	0	
大腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)		0	0	
小腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)		0	0	
重度の皮膚障害 ^{*1}	2 (0.8)	1 (0.4)	292.5 [33 - 552]	0	0	—
多形紅斑	1 (0.4)	0	—	0	0	—
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.4)	1 (0.4)		0	0	
神経障害 ^{*2}	0	0	—	2 (10.5)	0	183 [85 - 281]
末梢性ニューロパチー	0	0	—	2 (10.5)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	6 (2.5)	5 (2.1)	108 [45 - 211]	3 (15.8)	1 (5.3)	5 [1 - 22]
肝機能障害**	6 (2.5)	5 (2.1)	—	3 (15.8)	1 (5.3)	—
内分泌障害(甲状腺機能障害)	24 (10.0)	0	83.5 [21 - 639]	2 (10.5)	0	170.5 [141 - 200]
甲状腺機能亢進症	4 (1.7)	0	—	0	0	—
甲状腺機能低下症	22 (9.1)	0		2 (10.5)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	1 (0.4)	0	422 [422 - 422]	0	0	—
下垂体炎	1 (0.4)	0	—	0	0	—
内分泌障害(副腎機能障害)	2 (0.8)	1 (0.4)	267.5 [113 - 422]	0	0	—
副腎機能不全	2 (0.8)	1 (0.4)	—	0	0	—
腎機能障害 ^{*3}	7 (2.9)	3 (1.2)	67 [12 - 232]	0	0	—
急性腎障害	6 (2.5)	2 (0.8)	—	0	0	—
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	1 (0.4)		0	0	
肺炎・脾外分泌機能不全	2 (0.8)	1 (0.4)	211 [43 - 379]	0	0	—
肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)	—	0	0	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.4)	0	631 [631 - 631]	0	0	—
横紋筋融解症	1 (0.4)	0	—	0	0	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	167 [167 - 167]	0	0	—
脊髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	—	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (0.8)	0	184 [24 - 344]	1 (5.3)	1 (5.3)	15 [15 - 15]
ぶどう膜炎	2 (0.8)	0	—	1 (5.3)	1 (5.3)	—

食道癌

トリプル
ネガティブ
乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

	海外臨床試験 (483試験； n=241)			国内臨床試験 (A17試験； n=19)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
血管炎	2 (0.8)	1 (0.4)	205 [31 - 379]	0	0	—
血管炎	2 (0.8)	1 (0.4)	—	0	0	—
Infusion reaction	14 (5.8)	0	33.5 [21 - 199]	1 (5.3)	0	22 [22 - 22]
過敏症	5 (2.1)	0	—	1 (5.3)	0	—
注入に伴う反応	9 (3.7)	0		0	0	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく
※1 重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)
※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)
※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上
** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ[®] 200mg 及びペメトレキセド+シスプラチンを3週間間隔投与したKEYNOTE-A17試験における検査スケジュール[キイトルーダ[®]は最大35回、ペメトレキセド/シスプラチンは最大4~6回投与]

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6 以降	
バイタルサイン、SpO ₂	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							○
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清 β -hCG)	○	○						○
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○				○*1 (6サイクル毎)	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○		○	○*2 (2サイクル毎)	○
CRP、KL-6、SP-D	○		○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価	○	○*3						○

本試験ではDLT(Dose Limiting Toxicity：用量制限毒性)評価期間のため、サイクル1の1、8、15日目に実施する検査が規定されていた。
*1 サイクル6以降6サイクル毎
*2 サイクル7以降2サイクル毎
*3 24週目まで6週毎。1年まで9週間毎、以降は12週毎

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内及び月毎に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球(総白血球数及び分画)、赤血球数、絶対リンパ球数、絶対好中球数
血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、クレアチニン、グルコース、LDH、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN、アミラーゼ、リパーゼ
尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-483試験)、国内第Ⅰb相試験 (KEYNOTE-A17試験)

1日目の投与スケジュール例 (1~6サイクル^{*1})

キイトルーダ®
+
ペメトレキセド
+
シスプラチン
又は
カルボプラチン



*1 KEYNOTE-A17試験では化学療法との併用は最大4~6サイクルと規定されていた

*2 施設の標準的な手順に従うことと規定されていた。なお、キイトルーダ®電子添文の「用法及び用量に関連する注意」の項において、併用するペメトレキセドナトリウムは10分間かけて点滴静注し、カルボプラチンは30分以上かけて点滴静注することとされている

*3 KEYNOTE-A17試験ではシスプラチンのみ投与可能であった

*4 KEYNOTE-483試験では、シスプラチンが禁忌の場合、CCTGのレビュー及び承認後にカルボプラチンの投与も可能であった。シスプラチンに忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチンに変更可能であった

ペメトレキセド: ペメトレキセドナトリウム

CCTG: Canadian Cancer Trials Group。KEYNOTE-483試験を実施した医師主導試験グループ

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

● 治療選択に際して

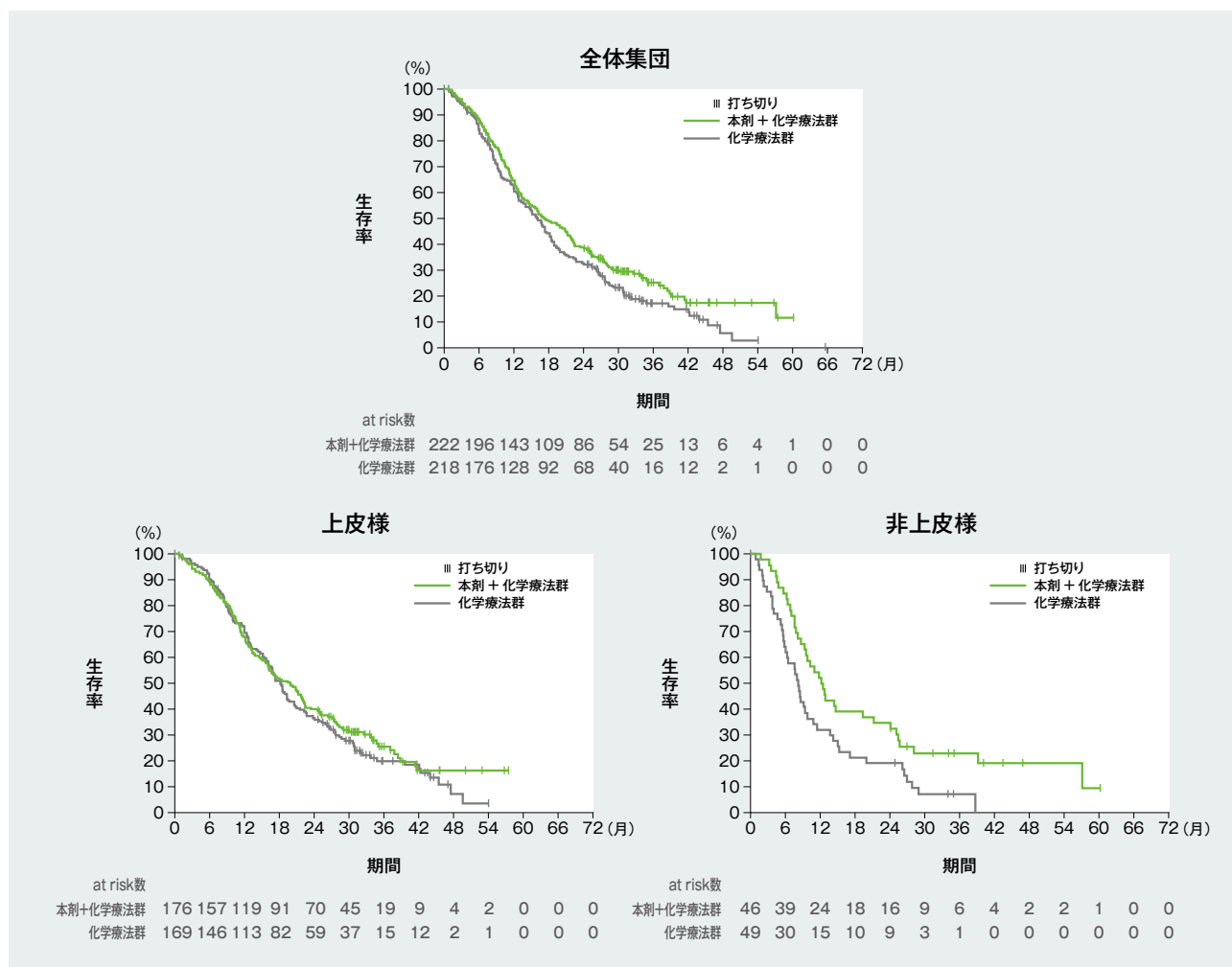
海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(KEYNOTE-483試験)では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に本剤と化学療法との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関する組織型別の部分集団解析結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2022年9月16日)。

組織型別のOS(第Ⅲ相ITT集団*1)

組織型	治療群	例数	イベント数(%)	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]*3
全体集団	本剤+化学療法群*2	222	167(75.2)	17.3[14.4, 21.3]	0.79[0.64, 0.98] $p=0.0162^{*4}$
	化学療法群*2	218	175(80.3)	16.1[13.1, 18.2]	
上皮様	本剤+化学療法群	176	130(73.9)	19.8[16.0, 22.2]	0.89[0.70, 1.13]
	化学療法群	169	131(77.5)	18.2[16.0, 20.4]	
非上皮様	本剤+化学療法群	46	37(80.4)	12.3[8.7, 21.2]	0.57[0.36, 0.89]
	化学療法群	49	44(89.8)	8.2[5.8, 9.8]	

CI: 信頼区間

組織型別のOSのKaplan-Meier曲線(第Ⅲ相ITT集団*1)



*1: 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者

*2: プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及びペメトレキセド併用療法

*3: 全体集団は投与群を共変量とし、組織型(上皮様、非上皮様)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、組織型別は投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づく

*4: 組織型(上皮様、非上皮様)を層別因子とした層別ログランク検定[片側]、有意水準 $\alpha=0.0204$

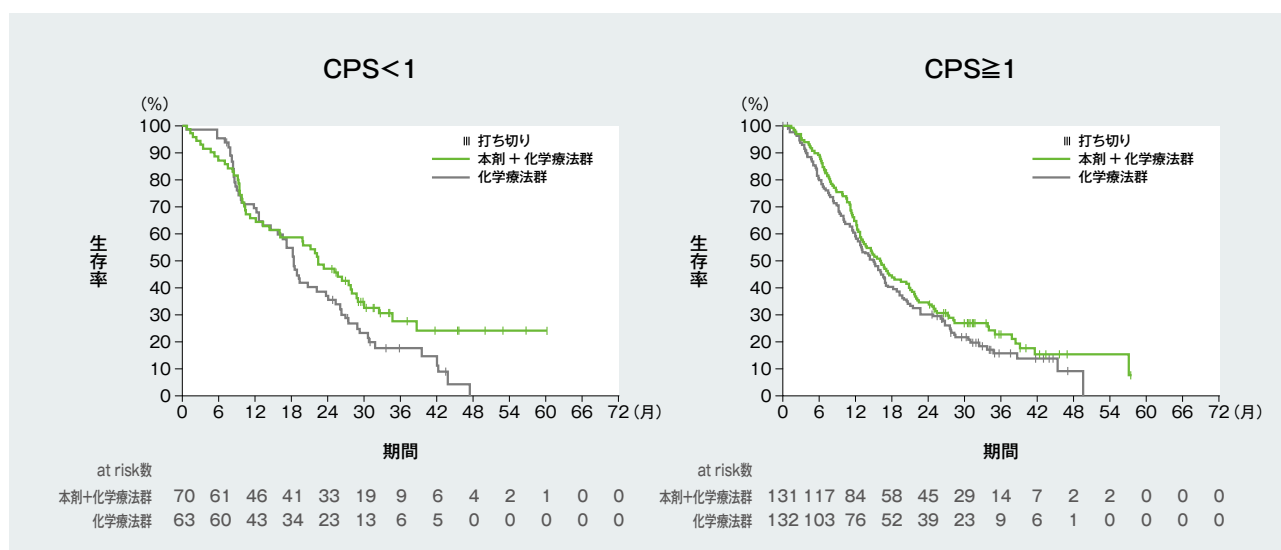
KEYNOTE-483試験における全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析結果は以下の通りでした(データカットオフ日: 2022年9月16日)。本剤の有効性はCPSにより異なる傾向は示されず、PD-L1の発現状況にかかわらず本剤の投与は可能です。

PD-L1発現状況別のOS(第Ⅲ相ITT集団*1)

PD-L1発現	治療群	例数	イベント数(%)	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI] *3	交互作用の p値(両側) *4
CPS<1	本剤+化学療法群*2	70	49(70.0)	22.4[14.4, 28.0]	0.70	p=0.4962
	化学療法群*2	63	55(87.3)	18.5[13.2, 23.7]	[0.47, 1.03]	
CPS≥1	本剤+化学療法群	131	102(77.9)	16.2[12.7, 20.3]	0.84	
	化学療法群	132	108(81.8)	15.0[12.0, 17.0]	[0.64, 1.10]	

CI: 信頼区間

PD-L1発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線(第Ⅲ相ITT集団*1)



*1: 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者

*2: プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及びペメトレキセド併用療法

*3: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づく

*4: ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

食道癌

乳癌
トリプルネガティブ

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

卵巣癌[†]

† 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

	国際共同臨床試験 (B96試験; n=320)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	15 (4.7)	2 (0.6)	106 [46 - 191]
間質性肺疾患	4 (1.3)	2 (0.6)	—
肺臓炎	11 (3.4)	0	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	51 (15.9)	44 (13.8)	101 [1 - 477]
大腸炎	8 (2.5)	6 (1.9)	—
重度の下痢*	16 (5.0)	16 (5.0)	
小腸炎	1 (0.3)	0	
腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	
消化管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	
イレウス	2 (0.6)	0	
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)	
免疫性腸炎	4 (1.3)	3 (0.9)	
腸閉塞	9 (2.8)	7 (2.2)	
腸管穿孔	4 (1.3)	3 (0.9)	
大腸穿孔	1 (0.3)	0	
直腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	
小腸閉塞	8 (2.5)	7 (2.2)	
小腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	
亜イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)	
神経障害^{*1}	126 (39.4)	17 (5.3)	63 [1 - 504]
末梢性ニューロパチー	126 (39.4)	17 (5.3)	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	120 (37.5)	40 (12.5)	90 [2 - 652]
肝機能障害**	120 (37.5)	40 (12.5)	—
肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	68 (21.3)	0	115 [7 - 547]
甲状腺機能亢進症	16 (5.0)	0	—
甲状腺機能低下症	58 (18.1)	0	
甲状腺炎	1 (0.3)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	3 (0.9)	2 (0.6)	126 [92 - 176]
下垂体炎	3 (0.9)	2 (0.6)	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	15 (4.7)	7 (2.2)	173 [56 - 700]
副腎機能不全	15 (4.7)	7 (2.2)	—
1型糖尿病	3 (0.9)	3 (0.9)	190 [98 - 218]
1型糖尿病	3 (0.9)	3 (0.9)	—
腎機能障害^{*2}	11 (3.4)	9 (2.8)	306 [77 - 473]
急性腎障害	7 (2.2)	6 (1.9)	—
膜性糸球体腎炎	1 (0.3)	0	
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	0	
腎不全	2 (0.6)	2 (0.6)	
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (0.9)	2 (0.6)	249 [169 - 453]
膵炎	2 (0.6)	1 (0.3)	—
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (B96試験; n=320)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)	105 [105 - 105]
免疫性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	57 [57 - 57]
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	—
心筋炎	2 (0.6)	1 (0.3)	81 [57 - 105]
免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—
心筋炎	1 (0.3)	0	
重篤な血液障害 ^{*3}	2 (0.6)	2 (0.6)	454 [208 - 700]
溶血性貧血	2 (0.6)	2 (0.6)	—
重度の胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)	82.5 [64 - 101]
重度の胃炎*	2 (0.6)	2 (0.6)	—
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	293 [293 - 293]
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	—
結核	1 (0.3)	0	620 [620 - 620]
リンパ節結核	1 (0.3)	0	—
Infusion reaction	19 (5.9)	6 (1.9)	61 [1 - 588]
薬物過敏症	7 (2.2)	3 (0.9)	—
過敏症	8 (2.5)	2 (0.6)	
注入に伴う反応	5 (1.6)	1 (0.3)	

有害事象名はMedDRA version 28.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※3 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

キイトルーダ® 及びパクリタキセル±ペバシズマブを投与したKEYNOTE-B96試験における検査スケジュール
(キイトルーダ® は400mg 6週間間隔最大18回、パクリタキセルは1週間間隔、ペバシズマブは2週間間隔)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル(6週間間隔)						治療終了
		1		2		3		中止時 来院
				サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し				
		1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目	
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧 (ペバシズマブを投与する患者への追加検査)		○(2週間毎*)						
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○	○						○
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○		○		○
尿検査(ペバシズマブを投与しない患者)	○			○				○
尿検査(ペバシズマブを投与する患者)	○	○(2週間毎*)						○
腫瘍画像評価	○	○(54週時まで9週毎、以降12週毎)						○

*ペバシズマブ投与前

バイタルサイン: 体温、血圧、呼吸数、脈拍数

妊娠検査: 妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び月毎に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査: BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr/GFR、グルコース(空腹時/随時)、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg

尿検査: 比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ/白血球、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

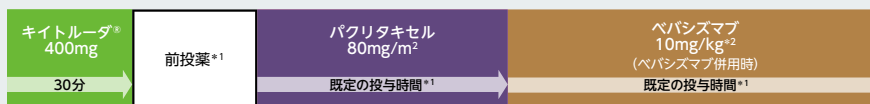
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-B96試験)

キイトルーダ® と併用化学療法が同日投与の場合の投与スケジュール例

キイトルーダ®
+
パクリタキセル
+
ペバシズマブ



* 1 標準治療に従うことと規定されていた。なお、キイトルーダ®電子添文の「用法及び用量に関連する注意」の項において、併用するパクリタキセルは1時間かけて点滴静注することとされている

* 2 10mg/kg (2週間間隔投与) に加え、日本では15mg/kg (3週間間隔投与) も許容されていた

投与順序に関して、必要に応じて施設の規定に従って投与することが許容されていた

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

卵巣癌

Q&A

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

Q1 非小細胞肺癌患者でPD-L1検査の結果が陰性(TPS<1%)の場合、投与してもよいですか？

A 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者でPD-L1検査が陰性[TPS*¹<1%]の場合、本剤と化学療法との併用投与は可能ですが、本剤の単独投与は行えません。

Q2 非小細胞肺癌患者でEGFR遺伝子変異陽性やALK融合遺伝子陽性の場合、投与してもよいですか？

A 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者で化学療法未治療の場合、それぞれEGFRチロシキナーゼ阻害剤、ALKチロシキナーゼ阻害剤をご使用いただくようお願いします。化学療法既治療の場合、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(KEYNOTE-010試験)では、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性患者はプラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれの分子標的薬による治療歴を有する患者を対象としていました。

Q3 結腸・直腸癌以外のMSI-High固形癌患者に投与する場合、前治療歴に関する注意事項はありますか？

A 結腸・直腸癌以外のMSI-High固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していません。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。

Q4 頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。
しかしながら、局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法の本剤の有効性は、CPS*²により異なる傾向が示唆されています(P.82参照)。また、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者の本剤単独投与の延命効果においても、CPSにより異なる傾向が示唆されています(P.84参照)。
そのため、CPSについてKEYNOTE-689試験ならびにKEYNOTE-048試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q5 食道癌患者に単独で投与してもよいですか？

A がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性(CPS*²≥10)の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対しては、単独投与することも可能です。単独投与の場合、上記以外の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはKEYNOTE-181試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q6 食道癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 根治切除不能な進行・再発の食道癌患者にフルオロウラシル及びシスプラチンと併用投与する場合、PD-L1の発現に関わらず投与可能です。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、単独で投与する場合には、PD-L1検査は必須です。

Q7 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者でPD-L1検査の結果がCPS<10の場合、投与してもよいですか？

A PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に投与する場合、CPS*²<10の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはKEYNOTE-355試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q8 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法として使用する場合の再発高リスクの定義は？

A KEYNOTE-522試験の再発高リスクの定義は、「術前薬物療法開始時点において、画像診断又は臨床診断によりTNM分類でT1cかつN1~2、又はT2~4かつN0~2に該当する遠隔転移を有しない患者」でした。
当該定義に該当しない周術期の乳癌患者に対する本剤の有効性及び安全性データは得られていません。

Q9 TMB-High固形癌患者に投与する場合、前治療歴に関する注意事項はありますか？

A TMB-High固形癌患者に投与する場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していません。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。

Q10 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、進行又は再発の子宮頸癌患者における本剤の有効性は、CPS^{*2}により異なる傾向が示唆されていることから、CPSについてKEYNOTE-826試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q11 胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須です。KEYNOTE-811試験におけるPD-L1発現状況(CPS^{*2})別の結果(P.117参照)を熟知し、PD-L1の発現が確認された患者に投与してください。

一方、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合には、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、本剤の有効性は、CPSにより異なる傾向が示唆されている(P.115参照)ことから、CPSについてKEYNOTE-859試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q12 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与してもよいですか？

A 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与してください。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があります。

Q13 授乳中の女性に投与してもよいですか？

A 授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

Q14 400mgを6週間間隔で投与する際に参考となる検査スケジュールはありますか？

A 海外第I相試験(KEYNOTE-555試験)時に規定されていた検査スケジュール(P.49)及び各適応症の臨床試験時に規定されていた検査スケジュール(臨床試験情報の項参照)を参考に、適切なモニタリングを行ってください。

*1 TPS(Tumor Proportion Score) : PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合

*2 CPS(Combined Positive Score) : PD-L1を発現した腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

注)PD-L1の発現はIHC 22C3(販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」)を用いて測定すること。

付録 注意を要する有害事象（補足情報）

※付録に記載の情報はガイドラインや論文などからの参考情報です。詳細は各引用元をご参照ください。

補足 間質性肺疾患

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状・身体所見^{1,2)}

咳、呼吸困難、発熱、背部下肺野を中心に捻髪音
(fine crackles)、SpO₂低下など

(2) 画像検査所見^{1,2)}

すりガラス様陰影や浸潤影が主体

(3) 臨床検査所見¹⁾

軽度の炎症反応亢進(CRP、赤血球沈降速度(ESR))、
好酸球増加、血清KL-6、SP-A、SP-D値の上昇

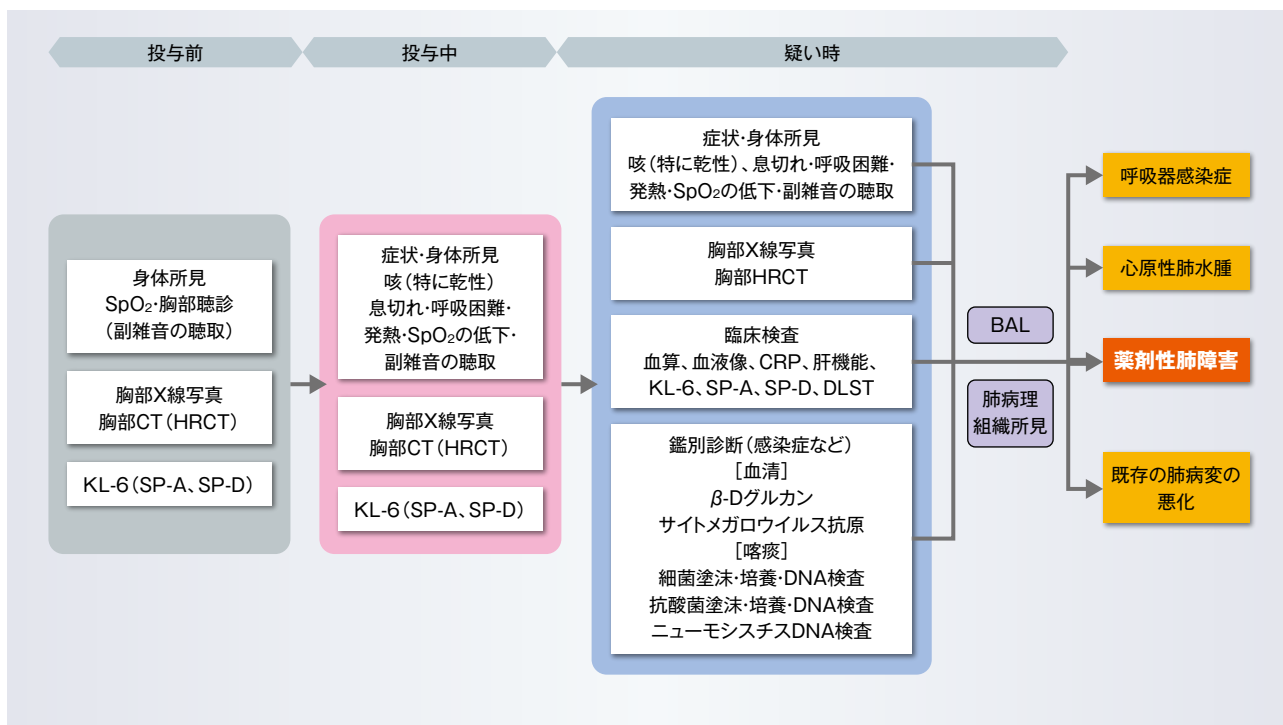
(4) 呼吸機能検査所見¹⁾

拘束性換気障害、肺拡散能の低下

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾



KL-6：HRCT画像の慢性間質性肺炎パターンにおいてKL-6は上昇すると報告されている。

DLST (drug lymphocyte stimulation test)：薬剤リンパ球刺激試験

BAL (bronchoalveolar lavage)：気管支肺胞洗浄

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.17参照)

・間質性肺疾患が疑われた場合の一般的注意

間質性肺疾患が疑われる場合は、呼吸器専門医に相談し、本剤の投与に関連した間質性肺疾患であることが否定されるまで、P.17の対処法を参考に適切な管理を行うことが重要です。

原疾患の増悪や感染症といった他の原因の除外診断を行うことや、感染症合併の場合には、その治療を並行して行うことを検討してください。**抗菌薬投与のために、副腎皮質ホルモン剤による間質性肺疾患の治療開始が遅延しないよう留意してください。**

- ・Grade 1の場合、休薬または注意深く観察しながら継続することがASCOガイドライン¹⁾に記載されています。
- ・副腎皮質ホルモン剤の開始により48時間以内に改善が認められない場合、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤(インフリキシマブ*など)の併用投与を検討することが、がん免疫療法ガイドライン²⁾に記載されています。
※キイトルダ®投与後に発現した間質性肺疾患に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。
- ・重症例の場合、静注メチルプレドニゾン500～1,000mgを3日間連日投与するステロイドパルス療法を行い、ステロイドパルス療法後は、プレドニゾン換算0.5～1mg/kgで継続し、漸減することが薬剤性肺障害の診断・治療の手引き³⁾に記載されています。
- ・急速な副腎皮質ホルモン剤の減量による間質性肺疾患の増悪が報告されているため、漸減及び治療終了のタイミングは慎重に検討します。
- ・副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

再投与の留意事項

Grade 1以下に回復後、投与を再開し、間質性肺疾患が再燃・増悪する例も報告されているため、投与再開は下記留意事項に基づき、慎重に検討してください。

- ・間質性肺疾患の回復を確認する際は、胸部単純X線のみならずCTでの確認を考慮する。胸部単純X線のみでは、間質性肺疾患の経過の確認が困難な場合がある。
- ・一般的な薬剤性肺障害のリスク因子を複数有する患者への再投与に留意する。
- ・再投与にあたっては、合併症や患者状態、休薬前の治療効果などを考慮し、慎重に判断する。
- ・Grade 3以上の間質性肺疾患を発現した症例では本剤の投与を中止し、再投与しない。

その他の情報

- ・一般的な薬剤性肺障害のリスク因子⁴⁾：年齢60歳以上、既存の肺病変(特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害の存在(留意すべき患者はP.7参照)。
- ・類薬である抗PD-1抗体の前治療歴がある非小細胞肺癌患者で、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)を投与した際に、死亡に至る間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されています。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 3) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)
- 4) Kubo K. et al.: *Respir Investig.* 51(4): 260, 2013

*インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患：

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)：
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)

補足 大腸炎・小腸炎・重度の下痢

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- 持続性または反復性の下痢、発熱、粘血・血便、腹痛など
- 食欲低下や全身倦怠感などの全身の症状を伴う

(2) 検査所見^{2,4)}

- CT：腸間膜の浮腫、腸粘膜の肥厚や腸管壁の菲薄化を認めることがある
- 下部内視鏡検査：軽度の紅斑から重度の炎症（粘膜の脆弱性または潰瘍）を認める
- 病理組織検査：陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤を認める

感染症などの鑑別のため便培養検査、他の炎症性腸疾患の鑑別のため生検組織診断も重要です。
内視鏡検査や病理組織検査は、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

参考文献

- 1) 田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社 (2013)
- 2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 4) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

ガイドライン等による対処法の補足（対処法はP.18参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の開始により、3日以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤（インフリキシマブ、ベドリスマブ*など：インフリキシマブの効能又は効果はP.135を参照）の追加投与を検討することが、がん免疫療法ガイドライン¹⁾及びASCOガイドライン²⁾に記載されています。
※キイトルーダ®投与後に発現した大腸炎・小腸炎・重度の下痢に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適応外です。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン²⁾に記載されています。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

*ベドリスマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）、中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

補足 重度の皮膚障害

(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

臨床症状

- 中毒性表皮壊死融解症(TEN)¹⁾: 広範囲の紅斑と全身の10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害、高熱、粘膜疹など(国際基準に準じて体表面積の10-30%の表皮剥離は、SJS/TENオーバーラップと診断してもよい)
- 皮膚粘膜眼症候群(SJS)¹⁾: 発熱と眼粘膜、口唇、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹、皮膚の紅斑、表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんなど
- 多形紅斑²⁾: 境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱、紅斑が環状または標的状の部分は隆起性。多形紅斑重症型の場合、発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤など
- 類天疱瘡³⁾: そう痒を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんなど

重症度に応じて、確定診断のための生検実施や臨床皮膚写真の撮影を検討してください。

参考文献

- 1) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会. 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 126: 1637, 2016
- 2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「多形紅斑」: 平成30年6月
- 3) 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 127(7): 1483-1521, 2017

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.19参照)

- 重篤又は副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合は、免疫グロブリン大量静注療法(intravenous injection of immunoglobulin; IVIG)又は血漿交換など他の治療を検討することが、がん免疫療法ガイドライン¹⁾及びASCOガイドライン²⁾に記載されています。

※キイトルーダ®投与後に発現した重度の皮膚障害に対する免疫グロブリン製剤の有効性は確立されていません。承認されている効能又は効果は各製品によって異なるため、各電子添文をご参照ください。

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全

筋炎・
横紋筋融解症

補足 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

臨床症状・検査所見

〈ギラン・バレー症候群〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

- 手足のしびれ感が先行することが多い
- おおよそ左右対称に発症する四肢の筋力低下
- 呼吸筋麻痺による呼吸障害、脳神経障害、自律神経障害など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- 神経伝導検査：H波・F波の消失・潜時延長、遠位潜時の延長、複合筋活動電位(CMAP)振幅の低下、AMNSパターン、伝導ブロック、豊富なA波の出現
- 髄液検査：髄液蛋白の増加
- 肺機能検査：肺活量<20mL/kg(重症例の場合)

他の原因(圧迫性病変など)の鑑別のため、MRIなどの検査も重要です。

参考文献

- 1) 日本神経学会監修 ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2024 南江堂
- 2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎)」：平成21年5月
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.21参照)

- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、ステロイドパルス療法、血液浄化療法を考慮することが、がん免疫療法ガイドライン¹⁾に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン²⁾に記載されています。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

補足 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

臨床症状・検査所見

〈劇症肝炎・肝不全・肝炎〉

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

倦怠感、食欲不振、黄疸などが認められることがある(無症候性の場合もある)

劇症肝炎、肝不全の場合には、発熱、消化器症状(悪心、嘔吐、心窩部痛、右季肋部圧痛、腹部膨満など)、腹水、出血傾向、進行性の黄疸、精神神経症状(意識障害、失見当識、肝性脳症)なども認められる

(2) 臨床検査所見¹⁻⁴⁾

- AST、ALTなどの肝機能検査値の上昇
- 劇症肝炎の場合にはプロトロンビン時間40%以下、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が認められる

〈硬化性胆管炎〉

(1) 臨床症状⁵⁾

腹痛、発熱など(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見^{5,6)}

- ALP、 γ -GTP、総ビリルビンなど胆道系酵素の優位な上昇(非肝細胞障害型)
- 血清IgG4値は正常範囲内、自己抗体(抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体)は陰性のことが多い

(3) 画像検査所見^{1,5)}

- 造影CT、磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)にて、閉塞機転のない肝外胆管拡張あるいは肝内胆管の多発狭窄、びまん性の肝外胆管壁肥厚
- 胆道鏡による炎症、壊死所見

他の原因(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患、肝転移など)の鑑別のため肝炎ウイルス関連マーカー、自己抗体(抗核抗体、抗平滑筋抗体など)、腹部画像検査などの検査も重要です。

肝機能検査値のうち、トランスアミナーゼのみが上昇している場合には、筋炎、心筋炎の可能性があるので、CKの検査も考慮してください。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) 厚生労働省 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル 令和4年2月
- 3) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 急性肝不全(劇症肝炎)最終更新日: 2017年1月27日
- 4) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 5) 伊藤隆徳 他. 肝臓 65(6):268-276, 2024
- 6) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全筋炎・
横紋筋融解症

ガイドライン等による対処法の補足（対処法はP.22参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の開始により、72時間以内に改善が認められない場合、ミコフェノール酸モフェチル^{*1}又はアザチオプリン^{*2}の投与を考慮することが、ASCOガイドライン¹⁾に記載されています。また、インフリキシマブは肝毒性があるため、免疫チェックポイント阻害薬の肝障害に対しては用いないことが、がん免疫療法ガイドライン²⁾に記載されています。
※キイトルダ[®]投与後に発現した肝機能障害などに対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適応外です。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。
- 免疫チェックポイント阻害薬による胆管炎に対し、副腎皮質ホルモン剤の治療効果は中等度から不良であることが報告されています。また、ウルソデオキシコール酸^{*3}が有効であった報告があります²⁻⁴⁾。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 2) 日本臨床腫瘍学会. *がん免疫療法ガイドライン第3版*, 金原出版 (2023)
- 3) 伊藤隆徳 他. *肝臓* 65(6):268-276, 2024
- 4) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

*1 ミコフェノール酸モフェチルの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制：

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

ループス腎炎

造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）

*2 アザチオプリンの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

下記臓器移植における拒絶反応の抑制：

腎移植、肝移植、心移植、肺移植

ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

自己免疫性肝炎

*3 ウルソデオキシコール酸の主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

下記疾患における利胆：

胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

慢性肝疾患における肝機能の改善

下記疾患における消化不良：

小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患

外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善

C型慢性肝疾患における肝機能の改善

ガイドライン等による対処法の補足（対処法はP.24～26参照）

- ホルモン補充療法（副腎機能障害に対してはヒドロコルチゾン、甲状腺機能障害に対してはレボチロキシンなど）を行う際、副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合には、レボチロキシンなどに先行してヒドロコルチゾンを投与することが、がん免疫療法ガイドライン¹⁾に記載されています。
- 現時点では、薬理量のステロイドの投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されないこと、ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状（視力や視野の障害、頭痛）を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のステロイド投与を検討することが、がん免疫療法ガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)

補足 1 型糖尿病

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- 高血糖などの代謝異常による症状(口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など)
- 糖尿病ケトアシドーシスでは、上記に加えて消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛)、脱水、意識障害、Kussmaul大呼吸など

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

- 血糖値およびHbA1cが糖尿病型[空腹時血糖値126mg/dL以上または随時血糖値200mg/dL以上、HbA1c高値(劇症1型糖尿病では正常範囲もあり得る)]、GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体などの膵島関連自己抗体が陽性になる場合もある(ただし、劇症1型糖尿病では原則として陰性)、血中Cペプチド低値、尿中Cペプチド低値
- 糖尿病ケトアシドーシスでは、上記に加えて動脈血液ガス値の異常(pH低下及びHCO₃⁻の低下)、血中総ケトン体上昇、尿中ケトン体陽性

劇症1型糖尿病診断基準¹⁾

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の(随時)血糖値が $\geq 288\text{mg/dL}$ 、かつHbA1c $< 8.7\%$ 。
*劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。
3. 発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g/日}$ 、または空腹時血中Cペプチド $< 0.3\text{ng/mL}$ 、かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド $< 0.5\text{ng/mL}$ 。

〈参考所見³⁾〉

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など)が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状(発熱、咽頭痛など)、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂(2022)
- 2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 3) 1型糖尿病調査研究委員会 劇症および急性発症1型糖尿病分科会 糖尿病 55: 815-820, 2012

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝臓炎・肝不全・
硬化性胆管炎・
肝機能障害

内分泌障害

1 型糖尿病

腎機能障害

膵外分泌機能不全・
膵炎筋炎・
横紋筋融解症

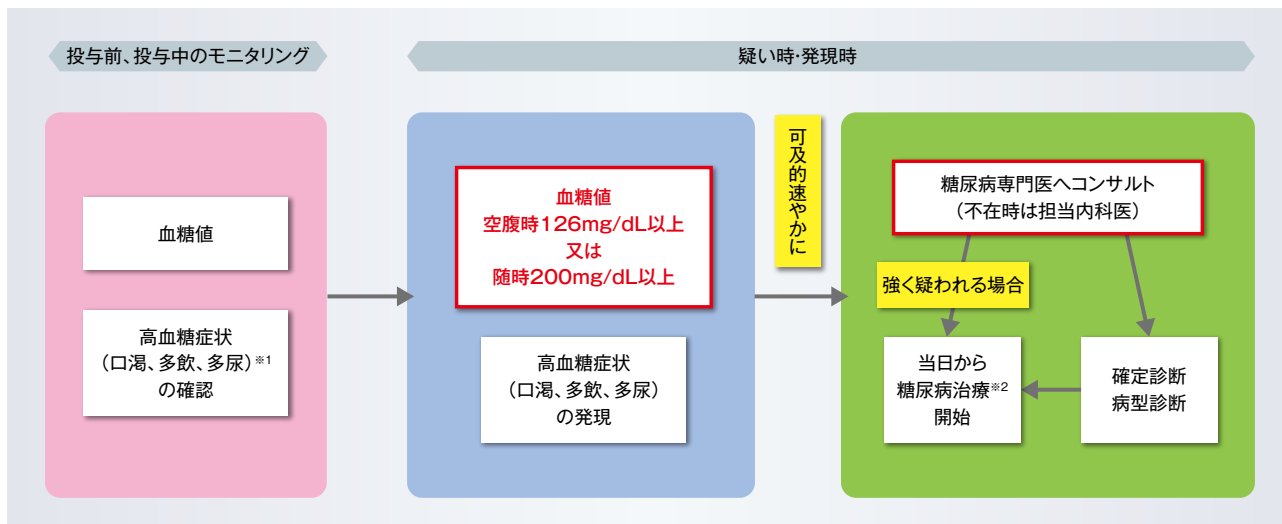
ガイドライン等による対処法の補足（対処法はP.27参照）

- 血糖値の異常や高血糖症状が認められた場合の一般的注意

糖尿病の既往がなく血糖値の異常（空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上）や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合*は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。

*2型糖尿病として治療中に免疫チェックポイント阻害薬を投与した場合、病態が変化し、1型糖尿病を発症（合併）することがあります¹⁾。

免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法²⁾



※1：患者には、高血糖症状を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに担当医に連絡するよう指導しておく。

※2：1型糖尿病と診断されるか、強く疑われれば、当日から糖尿病治療を開始する。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連の有害事象に対して使用される副腎皮質ホルモン剤は、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病の重症化予防に対して推奨されない。他の副作用抑制のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は最大限の注意を払う。

- 1型糖尿病（インスリン依存状態）の治療については「糖尿病治療ガイド」³⁾も参考にしてください。糖尿病ケトアシドーシスが疑われる場合には、糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、以下の初期治療を行ってください。

糖尿病ケトアシドーシスの初期治療³⁾

初期治療は十分な輸液と電解質の補正及びインスリンの適切な投与である。

- ① 体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注（500～1,000mL/時）を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により250～500mL/時で輸液し、尿量を見ながら調節する。
- ② 血清カリウムが5.0mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持する。重炭酸塩（HCO₃⁻）によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わない。
- ③ インスリンは少量持続静注法が原則である。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation (2016年5月18日 掲載), 日本糖尿病学会 より作図
- 3) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂 (2022)

補足 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁶⁾

浮腫、高血圧、発熱、関節痛、発疹、腰痛、頭痛、全身倦怠感などの感冒様症状、口渇、吐気、食欲低下、乏尿、無尿、多尿、頻尿など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見²⁻⁵⁾

尿 検 査：蛋白尿、血尿など
血液検査：血清クレアチニン増加、BUN増加、電解質異常(高カリウム、低リン、低ナトリウム血症)、代謝性アシドーシスなど

(3) 画像検査所見²⁻⁵⁾

急性尿細管間質性腎炎では腹部超音波検査や腹部CTなどによる両側の腎腫大、⁶⁷Gaシンチグラムでの腎への取り込みの増大

(4) 病理組織所見^{3,4)}

光学顕微鏡所見：糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム増殖性変化、細胞性半月体、分節性硬化、間質への炎症細胞浸潤、尿細管上皮細胞の腫大・増生・扁平化、間質線維化、尿細管萎縮など
慢性尿細管間質性腎炎では尿細管腔内にはTamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在
電子顕微鏡所見：メサンギウム領域に高電子密度沈着物

他の原因(原疾患、前治療の影響、併用薬、感染症を含む合併症など)の鑑別のため、必要に応じて腹部超音波や腹部CTなどの検査の追加も考慮してください。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)
- 2) 難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づく急性進行性腎炎症候群ガイドライン(RPGN)診療ガイドライン2020
- 3) 難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020
- 4) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性腎炎(尿細管間質性腎炎)」: 平成19年6月(平成30年6月改定)
- 5) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎障害(急性尿細管壊死)」: 平成19年6月(平成30年6月改定)
- 6) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.28参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1
型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全筋炎・
横紋筋融解症

補足 膵炎・膵外分泌機能不全

臨床症状・検査所見

〈膵炎〉

(1) 臨床症状¹⁾

腹痛、背部痛、全身倦怠感、黄疸など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見¹⁾

血中膵酵素、肝胆道系酵素、総ビリルビンの上昇

(3) 画像検査所見¹⁾

膵腫大

〈膵外分泌機能不全〉

(1) 臨床症状^{2,3)}

脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感など

(2) 臨床検査所見^{2,3)}

・膵外分泌機能検査
便中エラスターゼ1*: 200ug/g 以下*本邦保険未収載
BT-PABA 試験(PFD 試験): 70% 未満

・膵酵素正常又は低下

他の原因(大腸炎、膵炎、膵転移、膵管狭窄など)との鑑別のため、磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)や内視鏡などの画像検査も重要です。

参考文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020
- 2) 中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
- 3) Satish D. et al.: *Oncologist*. 28: 1085, 2023

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.29参照)

- ・副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。
- ・膵外分泌機能不全では、一般的に膵消化酵素薬補充療法が使用されています²⁾。

免疫反応に起因する膵外分泌機能不全に対しても、膵消化酵素薬補充療法により改善が認められた報告があります³⁾。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
- 2) 中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
- 3) Satish D. et al.: *Oncologist*. 28: 1085, 2023

補足 筋炎・横紋筋融解症

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁴⁾

- 全身症状：発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少など
- 筋症状：四肢近位筋を中心とした筋力低下、起立困難、上肢挙上困難、嚥下障害、筋痛など
- その他：ミオグロビン尿(赤褐色尿)

(2) 臨床検査所見¹⁻⁴⁾

- CK、アルドラーゼ、ミオグロビン(血中・尿中)、AST、LDHなどの筋肉構成蛋白の著明な上昇
- 赤沈亢進、CRPの上昇

横紋筋融解症の場合、ミオグロビンの流出により急性腎不全を合併する可能性があるため、腎機能検査も検討してください。重症筋無力症、心筋炎の併発も考慮し、重症筋無力症、心筋炎の項も参考に適切な処置を行ってください(重症筋無力症P.31及びP.148、心筋炎P.32及びP.149参照)。

参考文献

- 1) 難病情報センター「皮膚筋炎/多発性筋炎」最終更新日：平成27年1月1日
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 3) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 4) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」: 平成18年11月

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.30参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・
重度的下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全筋炎・
横紋筋融解症

補足 重症筋無力症

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋力低下、構音障害、嚥下障害、咀嚼障害、頸部筋力低下、四肢筋力低下、呼吸障害、易疲労性など

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症は、特発性の重症筋無力症と比べて球症状やクリーゼの頻度が高く、投与開始後に数日の経過でクリーゼに陥る場合がある¹⁾。

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性
免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陰性の場合もある(17%-43%)^{4,5)}
- 眼瞼の易疲労性試験陽性、アイスパック試験陽性、エドロホニウム(テンシロン)試験陽性、反復刺激試験陽性、単線維筋電図検査でジッターの増大

エドロホニウム試験で症状が改善しない(陰性)、電気生理検査で異常を示さない¹⁾など、神経筋接合部障害の所見を示さない場合もある。

本剤による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性例の割合が低いとの報告もあり、抗体陰性の場合でも、臨床症状や他の検査所見から総合的に判断してください。

筋炎、心筋炎の併発も考慮し、筋炎、心筋炎の項も参考に適切な処置を行ってください(筋炎P.30及びP.147、心筋炎P.32及びP.149参照)。

CK高値となる場合があります。

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、筋炎の併発は数%～52.3%、心筋炎の併発は数%～25%と報告されています⁴⁻⁶⁾。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) 日本神経学会監修 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 4) Psimaras D. et al.: *J Peripher Nerv Syst.* 24: S74, 2019
- 5) Safa H. et al.: *J Immunother Cancer.* 7: 319, 2019
- 6) 鈴木重明: 臨床神経生理学. 46: 101, 2018

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.31参照)

- 重症筋無力症の治療として抗コリンエステラーゼ薬の使用がASCOガイドライン¹⁾に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、ステロイドパルス療法、血液浄化療法などを考慮することが、がん免疫療法ガイドライン²⁾に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)

補足 心筋炎

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- 胸部症状：動悸、息切れ・呼吸困難、胸部圧迫感・胸痛
- 脈拍異常：頻脈、徐脈、不整脈
- 末梢循環不全ならびに心不全症状：全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- 血液生化学検査：CRP 上昇、AST、LDH、心筋トロポニン、CK-MB、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) などの血中増加
- 胸部X線検査：心拡大、肺うっ血像
- 心電図検査：心筋炎に特異的なものはないが、ST-T 変化、PQ 間隔の延長 (房室伝導障害)、QRS 幅の延長 (心室内伝導障害)、心房性不整脈、心室性不整脈 (心室性期外収縮、心室頻拍、心室細動) などを認める
- 心エコー検査：局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、心腔狭小化や心膜液貯留を認める

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎では、約8割が3ヵ月以内に発症したとの報告があります。心筋炎の早期診断にはベースラインの心機能との比較が重要であるため、心電図や心筋トロポニン検査を投与開始前に施行し、投与開始後3ヵ月以内は各サイクル前、以降は3サイクル毎の施行を考慮してください¹⁾。

他の原因 (急性心筋梗塞など) の鑑別のため、心臓 MRI、心臓カテーテル検査 (心筋生検) などの検査も重要です。

筋炎、重症筋無力症の併発も考慮し、筋炎、重症筋無力症の項も参考に適切な処置を行ってください (筋炎 P.30 及び P.147、重症筋無力症 P.31 及び P.148 参照)。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)
- 2) 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2021-2022年度活動*)
* 合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法は P.32 参照)

- がん免疫療法ガイドライン¹⁾では、Grade にかかわらずステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500～1,000mg/日を3～5日間) を早期に開始すると記載されています。
- ASCO ガイドライン²⁾では、Grade 2 以上に対してプレドニゾロン換算 1～2mg/kg を開始し、速やかな改善が認められない場合は、早期の静注メチルプレドニゾロン 1g/日の投与及び他の免疫抑制療法の追加投与を検討することが、記載されています。なお、インフリキシマブはうっ血性心不全の患者に対し禁忌とされています。
※ キイトルーダ® 投与後に発現した心筋炎に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であると ASCO ガイドライン²⁾に記載されています。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction

補足 脳炎・髄膜炎・脊髄炎

臨床症状・検査所見

〈脳炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

意識変容、発熱、言語障害、失語、歩行失調、痙攣、頭痛、短期記憶障害、失見当識、傾眠、振戦、幻覚、錯乱、行動異常、局所の麻痺など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・頭部MRI(土造影剤)：T2強調画像で海馬、側頭葉などの辺縁系に異常信号を認める
T2/FLAIRの変化を示す割合が20%-63%との報告もある
- ・髄液検査：リンパ球優位の白血球数の上昇、蛋白上昇

MRI及び髄液検査では異常所見を認めない場合もあるため、臨床症状やその他の検査所見から総合的に判断し、適切な処置を行ってください。

〈髄膜炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

発熱、頭痛、羞明、悪心、嘔吐、髄膜刺激徴候など

(2) 検査所見²⁾

髄液検査：白血球数の上昇を認め、細胞診で反応性リンパ球または組織球を認めることもある

〈脊髄炎〉

(1) 臨床症状¹⁾

急性あるいは亜急性に両側性の筋力低下(対麻痺)、尿閉、便秘、感覚障害など

(2) 検査所見¹⁾

脊髄MRI(土造影剤)：T2強調画像で高信号を認める

他の原因(感染症、脳転移、傍腫瘍症候群など)の鑑別のため、血液・生化学検査、血清学的検査、髄液検査、MRI、脳波などの検査も重要です^{1,2)}。

多発性硬化症及び視神経脊髄炎スペクトラム障害について^{4,5)}

多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害は、進行性の中枢神経系脱髄疾患です。視力障害、視野障害、複視、運動・感覚障害、運動麻痺など、病変部位によって異なる症状が出現します。

- ・多発性硬化症は空間的・時間的多発性が特徴的であり、再発・寛解を繰り返しながら慢性に経過します。
- ・視神経脊髄炎スペクトラム障害は抗アクアポリン4抗体との関連が知られていますが、抗アクアポリン4抗体が陰性の場合もあります。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 3) Berzero R. et al.: *Curr Opin Oncol.* 32: 603, 2020
- 4) 日本神経学会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023, 医学書院(2023)
- 5) 難病情報センター「多発性硬化症/視神経脊髄炎」最終更新日: 令和6年4月

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.33参照)

- ・副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

補足

重篤な血液障害

(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

臨床症状・検査所見

〈免疫性血小板減少症〉

(1) 臨床症状¹⁾

皮膚の紫斑(点状出血及び斑状出血)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- 末梢血液検査：血小板減少、末梢血塗抹標本で明らかな形態異常を認めない
- 骨髓検査：骨髓巨核球数正常または増加
血小板減少をきたす他の疾患が除外される

〈赤芽球癆〉

(1) 臨床症状^{5,6)}

貧血に伴う症状(全身倦怠感、動悸、めまい、顔面蒼白など)

(2) 臨床検査所見^{5,6)}

ヘモグロビン濃度低下、網赤血球の著減、骨髓赤芽球の著減

〈溶血性貧血〉

(1) 臨床症状⁴⁾

倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛、黄疸など

(2) 臨床検査所見⁴⁾

- 血液検査：ヘモグロビン濃度低下、網赤血球増加、血清間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下
- 骨髓検査：骨髓赤芽球増加
- 尿検査：ヘモグロビン尿、尿中ウロビリネン増加
- 広スペクトル抗血清による直接クームス試験陽性

〈無顆粒球症〉

(1) 臨床症状⁷⁾

発熱、悪寒、咽頭痛など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見⁷⁾

血液検査：白血球分画の顆粒球(桿状核好中球＋分葉核好中球)の著減

参考文献

- 1) 難病情報センター「免疫性血小板減少症」最終更新日：令和7年4月
- 2) Kuwana M. et al.: *J Thromb Haemost.* 4: 1936, 2006
- 3) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019改訂版. 臨床血液 60(8): 877, 2019
- 4) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 5) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班. 赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 6) 難病情報センター「後天性赤芽球癆」最終更新日：平成27年7月1日
- 7) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)」：平成19年6月(令和4年2月改定)

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.34参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。
- 無顆粒球症では一般的に、発熱している場合、迅速な広域スペクトラムの抗菌薬による感染症の治療が必要となります。また、発熱性好中球減少症が長期に継続することが予測される場合には、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の使用の検討が推奨されます^{2,3)}。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)」：平成19年6月(令和4年2月改定)
- 3) 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症(FN)ガイドライン(改訂第2版), 南江堂(2017)

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction

補足 重度の胃炎

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁴⁾

悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振、心窩部不快感、
嚥下困難など

(2) 検査所見¹⁻⁴⁾

- 腹部CT：広範な胃壁肥厚を認めることがある
- 内視鏡検査：びまん性の紅斑、胃粘膜のびらん、易出血性の粘膜浮腫、びまん性の白色滲出物など潰瘍性病変を伴う場合がある
- 病理組織検査：好中球やリンパ球等の炎症細胞浸潤など
まれに肉芽腫を伴う斑状慢性十二指腸炎または慢性胃炎の所見を認めることもある

サイトメガロウイルスやヘリコバクター・ピロリなどによる感染症、他の炎症性疾患との鑑別も重要です。
内視鏡検査や病理組織検査などは、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
- 2) Hayama N. et al.: *Respirology Case Rep*. 8: e00636, 2020
- 3) Johncilla M. et al.: *Histopathology*. 76: 531, 2020
- 4) Cheung VTF. et al.: *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 48-49: 101703, 2020

ガイドライン等による対処法の補足（対処法はP.35参照）

- 免疫反応に起因する胃炎に対する治療として、プロトンポンプ阻害薬及びH₂受容体拮抗薬の役割は明確にはなっていません。治療には基本的に副腎皮質ホルモン剤が推奨されています^{1,2)}。
- 重度の胃炎は大腸炎と同様の対処法で管理することも可能であることがASCOガイドライン¹⁾に記載されています（大腸炎・小腸炎・重度の下痢の対処法はP.18参照）。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
- 2) Cheung VTF. et al.: *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 48-49: 101703, 2020

補足 ぶどう膜炎

臨床症状

霧視、飛蚊症、羞明感、視力低下、眼痛、充血など¹⁾

ぶどう膜炎の他、全身症状を認めるフォークト・小柳・原田病が現れることがある。

フォークト・小柳・原田病について¹⁻³⁾

フォークト・小柳・原田病はメラニン関連タンパク質に対するT細胞性自己免疫疾患と考えられています。眼所見(ぶどう膜炎など)の他、神経学的・聴覚所見(頭痛などの髄膜刺激症状、耳鳴りなど)、皮膚所見(白斑、白毛など)を呈する全身疾患です。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) Read RW. et al.: *Am J Ophthalmol.* 131: 647, 2001
- 3) 大路正人・後藤浩・山田昌和・根岸一乃・石川均・相原一編. 今日の眼疾患治療指針第4版, 医学書院(2022)

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.36参照)

- Grade 2-4に対し、副腎皮質ホルモン剤の局所投与及び全身投与をすることが、がん免疫療法ガイドライン¹⁾に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン²⁾に記載されています。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction

補足 血管炎

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

発熱、倦怠感、体重減少などの非特異的な全身症状に加え、障害された血管により、臓器特異的な様々な症状があらわれる。起こりうる血管炎は以下に限定されない。

大型血管炎

- 高安動脈炎：頸部痛、めまい、左右上肢の血圧差、失神、下肢間欠性跛行など
- 巨細胞性動脈炎：側頭部の頭痛、視力低下など

中型血管炎

- 結節性多発動脈炎：触知可能な紫斑、網状皮斑、皮下結節、多発性単神経炎（感覚異常、筋力低下）、関節痛、筋肉痛、腎血管性高血圧など

小型血管炎

- 顕微鏡的多発血管炎：肺泡出血（喀血）、間質性肺炎（咳嗽、呼吸困難）、紫斑など
- 多発血管炎性肉芽腫症：膿性鼻漏、鞍鼻、中耳炎など
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：気管支喘息、多発性単神経炎（感覚異常、筋力低下）、消化管出血、紫斑、関節痛など
- IgA 血管炎：紫斑、関節炎、腹痛など

(2) 検査所見¹⁾

- CRP 増加、赤沈亢進、白血球数増加、血小板数増加、抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性
- 血尿、蛋白尿、BUN 増加、血清クレアチニン増加など

参考文献

1) 日本循環器学会. 血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)

ガイドライン等による対処法の補足（対処法はP.37参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン¹⁾に記載されています。

参考文献

1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

補足 血球貪食症候群

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状^{1,2)}

発熱、貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)など

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

汎血球減少、肝機能障害、フェリチン上昇、高トリグリセリド血症、低フィブリノーゲン血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、LDH上昇、可溶性IL-2R濃度上昇

(3) 画像検査所見¹⁾

肝脾腫

(4) 病理組織所見¹⁾

血球貪食像

参考文献

1) Filipovich AH. et al.: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 127. 2009

2) 辻 隆宏 他.: *血液内科*. 63: 690, 2011

ガイドライン等による対処法

- 血球貪食症候群は、一般的に急速に状態が悪化する可能性があるため、検査所見などから血球貪食症候群が強く疑われる場合、治療開始を検討することが推奨されます。
治療には、副腎皮質ホルモン剤、化学療法、免疫抑制剤などが用いられます^{1,2)}。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン²⁾に記載されています。

参考文献

1) Filipovich AH. et al.: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 127. 2009

2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction

補足 結核

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- 全身症状：発熱、寝汗、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、食欲不振など
- 呼吸器症状：咳嗽、喀痰、血痰、喀血、胸痛、呼吸困難

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

- 結核菌検査（塗抹検査、培養検査、核酸増幅法検査）陽性
- 免疫学的検査（インターフェロン γ 遊離試験、ツベルクリン反応）陽性

(3) 画像検査所見（肺結核）^{1,2)}

- 胸部X線検査：典型的には上肺野を中心とする空洞影とその周辺の散在性陰影を認める
- 胸部CT：典型的には細葉性病変、組織反応が強い場合には浸潤影を認める

(4) 病理組織所見¹⁾

乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫

肺外結核の可能性も念頭におき、呼吸器専門医、放射線診断専門医、感染症専門医などと速やかに連携することを検討してください。

参考文献

1) 日本結核病学会編. 結核診療ガイド, 南江堂(2018)

2) 日本結核病学会教育委員会. 結核. 96: 3, 2021

ガイドライン等による対処法

- 結核は、一般的に薬物療法が中心であり、原則として感受性のある異なった系統の抗結核薬を3～4剤併用します。外科治療は、薬物療法のみでは治癒が困難な多剤耐性結核などの場合に限定されます¹⁾。

〈参考：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 結核〉

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html>

参考文献

1) 日本結核病学会編. 結核診療ガイド, 南江堂(2018)

副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤の投与について

副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤は、免疫抑制作用により結核を重篤化させる可能性があります。他の有害事象抑制のためにこれらの薬剤を投与する場合は、十分注意してください。

補足 Infusion reaction

臨床症状

(1) 自覚症状¹⁾

- 軽 症：くしゃみ、悪心・嘔吐、蕁麻疹、そう痒感、
注射部位から中枢にかけての熱感・疼痛
など
- 中等症：顔面蒼白、発汗、冷汗、呼吸困難、顔面
浮腫、声門浮腫、気管支攣縮、咳嗽、喘
鳴、強い嘔吐など
- 重 症：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈、痙攣、
高度の喘鳴、泡沫状の喀痰、四肢蒼白、
チアノーゼ出現、心肺停止など

(2) バイタルサイン¹⁾

- 軽 症：血圧低下なし、意識清明
- 中等症：血圧低下あり、収縮期血圧70-80mmHg、
意識障害なし、軽度の気道閉塞症状
- 重 症：意識低下・消失、高度の気道閉塞症状

参考文献

1) 岡元るみ子他編. がん化学療法副作用対策ハンドブック第3版, 羊土社(2019)

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction

付録 その他の有害事象（補足情報）

補足 サルコイドーシス

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状^{1,2)}

- 臓器特異的症状
肺：咳、痰、息切れ
眼：霧視、飛蚊症、視力低下
皮膚：皮疹
心臓：不整脈、動悸、息切れ
- 非特異的全身症状
慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、盗汗、
体重減少

(2) 検査所見^{1,2)}

- 組織検査：全身のいずれかの臓器で乾酪壊死のない類上皮細胞陽性肉芽腫
- 血液検査：血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性高値等
- 画像検査：単純X線写真またはCT/PETによる両側肺門リンパ節及び縦隔リンパ節の腫脹、間質における多粒状陰影、気管血管周囲間質の肥厚

参考文献

- 1) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシス診療の手引き2020
- 2) 難病情報センター「サルコイドーシス」平成27年1月1日

付録 同種造血幹細胞移植に関連した 重度の合併症（補足情報）

補足 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

関連するガイドライン等の知見

PD-1/PD-L1経路は同種免疫寛容において重要な役割を担っていることが報告されています^{1,2)}。

造血細胞移植ガイドラインでは、Allo-SCT施行後の抗PD-1抗体投与によりGVHDが出現した患者は、GVHD既往例が多く、移植から抗PD-1抗体投与までの期間が短い、GVHDの出現は抗PD-1抗体投与早期にみられる、ステロイドに対する反応性が不良であることなどが記載されています³⁾。なお、抗PD-1抗体投与時のGVHDマネジメントに関して、Allo-SCT後180日以上経過してから抗PD-1抗体を投与することでGVHDの発現リスクが低下する可能性があることなどが報告されています⁴⁾が、Allo-SCT施行後の抗PD-1抗体投与に関連する対処法は現時点では確立していません。

参考文献

- 1) Riella LV. et al.: *Am J Transplant.* 12: 2575, 2012
- 2) McGrath MM. et al.: *Front Immunol.* 19; 3: 47, 2012
- 3) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫(成人)第3版: 2019年1月
- 4) Herbaux C. et al.: *Blood* 132: 9, 2018

補足 ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に 関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕

関連するガイドライン等の知見

抗PD-1抗体使用後のAllo-SCT施行時の移植後早期の制御性T細胞の減少並びにaGVHD及びfebrile syndrome等の発現に関する報告¹⁾から、造血細胞移植ガイドラインでは、Allo-SCT施行前の抗PD-1抗体の適用に際しては慎重な判断と免疫関連合併症の注意深い観察が必要であることが記載されています²⁾。

また、ホジキンリンパ腫に対するNCCNガイドラインでは、Allo-SCT施行前の抗PD-1抗体投与によるGVHDなどの免疫関連合併症のリスク増加について注意喚起されています³⁾。

参考文献

- 1) Merryman RW. et al.: *Blood* 129: 1380, 2017
- 2) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫(成人)第3版: 2019年1月
- 3) NCCN Guidelines: Hodgkin Lymphoma Version 4. 2021

■監修(五十音順)

キイトルーダ® 適正使用委員会

国際医療福祉大学大学院 / 赤坂山王メディカルセンター 婦人科	青木 大輔 先生
国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科	池田 公史 先生
国立がん研究センター 中央病院 総合内科	大橋 健 先生
国際医療福祉大学大学院 腎泌尿器外科学	大家 基嗣 先生
東京都立駒込病院 臨床研究・治験センター	加藤 晃史 先生
福島県立医科大学 腫瘍内科学講座	佐治 重衡 先生
北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室	豊嶋 崇徳 先生
国立がん研究センター 東病院 頭頸部内科	田原 信 先生
筑波大学医学医療系 臨床医学域 腎泌尿器外科学	西山 博之 先生
愛知県がんセンター 薬物療法部 / 外来化学療法センター	室 圭 先生
国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫瘍科	山崎 直也 先生
和歌山県立医科大学 内科学第三講座(呼吸器内科・腫瘍内科)	山本 信之 先生

- 最新の電子添文は以下よりご覧いただけます。
 - 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
 - キイトルーダ[®]製品基本資料ダウンロード
<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/download/>
- 専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧することができます。



- MSD製品に関するお問い合わせ・資料請求
MSDカスタマーサポートセンター
フリーダイヤル 0120-024-961
9:00 ～ 17:30 (土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
<https://www.msd.co.jp/>